FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

Année 1971

N° 54

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Marie France SARAVANE Née BOUTHILLON
née le 19 Octobre 1942 à LYON 4e
Externe de l'Hôpital de CAEN

présentée et soutenue publiquement le 29 OCT. 1971 1971.

Titre de la thèse

SYNDROME DE GOODPASTURE
A propos d'une Observation

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur A. VALLA.

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 Mars 1969, La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0011

Par délibération en date du 29 Mars 1969, La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique Chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Séméiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et Médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

-:-:-:-:-:-

A mon Mari,

A mes Enfants SHANTI, ANOUSSIA et VIJAY

Avec toute ma tendresse.

A mes Parents,

A ma Famille,

A mes Amis,

En témoignage de ma profonde affection.

A mon Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur VALLA

Professeur de Médecine Générale et de Thérapeutique

qui nous a fait l'honneur d'acc
ter la présidence de cette thès

Il nous a inspiré le sujet de ce
travail et nous a assisté de ses
conseils éclairés.

Qu'il soit assuré de notre respe
tueuse admiration et de notre re
connaissance pour la bienveillance
et la sympathie dont il a fait
preuve à notre égard.

A Monsieur le Professeur IZARD

Agrégé d'Histologie et d'Embryologie
Président de l'Université de CAEN

qui nous a fait l'honneur d'être notre juge.

Nous lui exprimons notre profond respect.

A Monsieur le Professeur ROUSSELOT

Agrégé d'Anatomie Pathologique

dont l'aide a été précieuse dans la rédaction de ce travail.

Nous lui exprimons nos très vifs remerciements.

A tous nos Maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur GUIHARD,
Monsieur le Professeur L'HIRONDEL,
Monsieur le Professeur LEMENAGER,
Monsieur le Professeur DESCHAMPS,
Monsieur le Professeur CATTAN,
Monsieur le Professeur BONNET,

Nous leur manifestons notre très respectueuse et profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

-.-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

En I958, STANTON et TANGE (73) à l'occasion d'une publication groupant neuf cas, citent le travail principal de GOODPASTURE (3I). Cet auteur rapporte en effet, en I9I9, l'observation d'un malade atteint d'une pneumopathie hémoptoïque et d'une protéïnurie, au cours d'une épidémie grippale. L'autopsie lui permet de découvrir une alvéolite hémorragique et une néphropathie glomérulaire, sans plus de précisions.

Depuis I958, cette curieuse association lésionnelle pneumorénale est signalée de façon beaucoup plus fréquente, surtout semble-t-il en Angleterre, aux Etats-Unis et en Australie. Ces observations associant une pneumopathie hémoptoïque et une néphropathie glomérulaire, ont été publiées souvent sous le nom de "Syndrome de GOODPASTURE", mais aussi de "Purpura Pulmonaire avec Néphrite" (BLOOM (9I)), "d'Hémosidérose pulmonaire avec lésions rénales" (CRUICKSHANK (20), SALTZMAN (65), CAULET (I4), MORIN (54)), de "Glomérulite segmentaire nécrotique avec pneumopathie hémoptoïque" (CROSNIER (I9)) et "d'Hémorragie pulmonaire avec Glomérulite proliférative" (HEPTINSTALL (34)).

SALTZMAN, WEST et CHOMET (65), en I962, en recensent 36 cas dans la littérature, auxquels viennent s'ajouter trois cas personnels.

CROSNIER et JOSSO (I9), en I962, publient les trois premiers cas français.

BENOIT et ses Collaborateurs (5) présentent en I964, neuf cas personnels et passent en revue la littérature, établissant les traits classiques de cette association, sur 52 cas.

Enfin, en I968, PROSKEY et ses Collègues (60) relèvent dans la littérature un peu plus de IOO cas, analysant cinq cas personnels et 5I cas publiés entre I963 et I967, soit sur une période de 4 ans.

Depuis, nous avons personnellement regroupé 26 observations publiées en I968 et I969

BEIRNE (6) - DEL RIO (22) - HEALE (33) - HELI (35) - KRAUSS (4I) - KROF (42) - LESKO (48) - LIE (49) - MARKOWITZ (53) - RAITS (62) - SCHMIDT (67) - SHIRES (68) - SIONIN (7I) - TUCHAIS (78) - WARENBOURG (82).

Notre propos est de présenter ici une observation personnelle et de reprendre les traits classiques et ceux plus récents de ce syndrome, dont on admet depuis I958, avec STANTON et TANGE (73), qu'il s'agit d'une affection autonome avec des lésions anatomiques et une évolution caractéristique.

Le plan adopté dans cette étude est le suivant :

Chapitre I . Présentation de notre observation personnelle clinique et anatomique.

Chapitre II . Etude clinique du syndrome à partir de I35 cas relevés dans la littérature de I955 à I969, dont
- 52, l'ont été par BENOIT (5) de I955 à I963
- 56, l'ont été par PROSKEY (60) de I963 à I968

et 27, ont été relevés personnellement en I968-I969.

Chapitre III : Etude Anatomo-pathologique.

Chapitre IV : Etude Immunologique du syndrome.

Chapitre V . Cadre Nosologique.
- Diagnostic différentiel, Physiopathologie et Pathogénie.

Chapitre VI . Evolution et thérapeutique.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

OBSERVATION PERSONNELLE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Monsieur M...... Stanislas, âgé de 43 ans, est marié, père de deux enfants, et il exerce la profession de mineur de fond.

ANTECEDENTS :

Parmi les antécédents du malade, il faut signaler un séjour en Indochine en I952 et I953, deux traumatismes crâniens en I948 et I956. Il faut également noter depuis de nombreuses années, des troubles fonctionnels coliques.

Ce malade est admis pour la première fois à l'Hôpital de CAEN dans le service des Docteurs L'HIRONDEL et VALLA en Avril I968, pour une crise douloureuse abdominale, sans vomissement, sans inhibition respiratoire ni signes de péritonite ou d'occlusion.

L'examen clinique est alors normal. Les recherches étiologiques s'orientent principalement au cours de cette hospitalisation vers une affection gastrique ou pancréatique, mais on ne retrouve alors aucun symptôme probant.

Rétrospectivement, cette hospitalisation a cependant l'avantage de montrer :

I° - L'intégrité apparente des fonctions rénales : en effet, il n'y a pas d'albuminurie; l'urée sanguine est normale à 0,3I gr/l; la tension artérielle est également normale, et l'on ne retrouve pas d'anémie. Le taux d'hémoglobine est de I3,7 gr/I00 ml.

2° - L'intégrité apparente du poumon : la radio pulmonaire n'a aucun caractère particulier. L'examen cyto-bactériologique des crachats, pratiqué de façon systématique chez cet homme, mineur de fond, montre l'absence de sidérophages et d'hématies, et une flore microbienne saprophyte. Il n'existe pas de dyspnée à cette époque.

Au bout de I0 jours, Monsieur ..... sort de l'Hôpital en bon état général, avec un traitement par les Atropiniques et le Nozinan.

En Avril I969, le malade est de nouveau hospitalisé à Falaise pour une crise douloureuse abdominale plus violente, rattachée alors à une pancréatite chronique sur des arguments qui semblent a postériori, peu convaincants. L'amylasémie était normale. L'urée sanguine était de 0,34 gr/l.

Cependant, depuis cette hospitalisation de courte durée, le malade se plaint d'une asthénie permanente et de céphalées occipitales prédominant le matin au réveil, sans signes d'accompagnement. On note en outre, quelques épistaxis et une dyspnée d'effort. La coexistence de cette asthénie et de ces céphalées, motive une nouvelle hospitalisation dans le service des Docteurs L'HIRONDEL et VALLA, du I8 Septembre au 25 Octobre I969.

EXAMEN DU MALADE A SON ADMISSION : le I8 Septembre I969.

On est en présence d'un homme dont l'état général est assez bien conservé. Son poids est de 65 Kg I00, stationnaire par rapport aux hospitalisations antérieures. Il est apyrétique.

Cependant, le malade est pâle et présente une dyspnée d'effort. Sa tension artérielle est élevée à I8/9. Il existe à l'auscultation un souffle systolique mésocardiaque anorganique.

Le reste de l'examen somatique est strictement normal, mais les examens de laboratoire vont mettre en évidence une insuffisance rénale sévère :

- l'urée sanguine est élevée à I gr I2/L.
- la concentration uréïque urinaire est de 8 gr 2/L
- la clearance à la créatinine est nettement diminuée : 26 ml/mn.
- il existe une albuminurie de 0,88 gr/l. et une
- anémie normochrome normosidérémique

Hématies	:	2.800.000/mm^3
Hémoglobine	:	9,5/I00 ml
Sidérémie	:	I00 gamma/ml.

Devant l'apparition récente d'une néphropathie glomérulaire et d'une hypertension artérielle chez cet homme jeune, deux diagnostics sont d'abord évoqués :

I° - Une néphro-angio-sclérose secondaire à l'hypertension artérielle

cette hypertension artérielle pouvant alors être également tenue pour responsable de la dyspnée d'effort et des céphalées. Cependant on n'observe aucun retentissement cardiaque ni oculaire de cette hypertension artérielle "maligne"; l'électrocardiogramme est normal

sans signe d'hypertrophie ventriculaire gauche. L'axe de QRS est de 55°. La radio pulmonaire ne montre pas d'élargissement de l'ombre cardiaque.

Le fond d'oeil est strictement normal le I6 Octobre I969.

Enfin, la recherche d'une étiologie précise de cette hypertension artérielle d'apparition rapide reste négative. Il n'existe pas de souffles abdominaux ou thoraciques.

Le taux d'acide vanyl mandélique urinaire est normal.

Une urographie intra-veineuse pratiquée sous perfusion lors d'une baisse de l'azotémie, nous permet d'affirmer l'intégrité des voies urinaires.

2° - Une glomérulonéphrite chronique hypertensive, en raison de l'hématurie microscopique et de la présence constante d'albumine dans les urines.

Mais l'étiologie de cette néphrite hypertensive reste obscure car les fonctions rénales étaient normales cinq mois auparavant, et l'interrogatoire ne retrouve aucune affection intercurrente entre Avril et Septembre I969.

Le malade est traité avec un succès apparent par des perfusions de globules déplasmatisés, un régime hypoprotidique et modérément salé.

Au terme de cette hospitalisation du I8 Septembre au 25 Octobre I969 le problème de l'étiologie de cette néphropathie hypertensive, survenant chez cet homme jeune, reste entier et le malade est confié au Professeur LEGRAIN à l'Hôpital FOCH, afin de subir une ponction biopsie rénale.

HOSPITALISATION DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR LEGRAIN :

Une hémoptysie survient quelques jours après l'admission du malade à l'Hôpital FOCH, et bientôt les hémoptysies apparaissent au premier plan.

Le Professeur LEGRAIN, frappé par l'association de glomérulo-néphrite et d'hémoptysie, évoque alors pour la première fois chez le malade le diagnostic de syndrôme de GOODPASTURE.

Les Explorations rénales et notamment la biopsie rénale sont en faveur de cette hypothèse. L'examen anatomo-pathologique du fragment prélevé par biopsie, pratiqué par le Docteur G. WAJCNER révèle :

"des lésions glomérulaires diffuses à des stades divers
"selon les glomérules : croissants prolifératifs extra-
"capillaires, croissants déjà hyalinisés, croissants cel-
"lulo hyalins.
"le reste du floculus est plus ou moins étouffé par cette
"prolifération. Par ailleurs, l'interstitium est le siè-
"ge d'une fibrose diffuse contenant des foyers de cellules
"lymphocytaires ou fibroblastiques, et un certain nombre
"de tubes subissant une atrophie plus ou moins importante.
"on note enfin la présence de cylindres hyalins ou hémati-
"ques en particulier dans la médullaire.
"les artères sont le siège d'une fibrose modérée, banale
"si l'on tient compte de l'âge du sujet".

Il s'agit donc selon le Docteur WAJCNER d'une glomérulopathie diffuse de type proliferatif, extracapillaire, hyalinisante, tout à fait compatible avec le diagnostic de syndrome de GOODPASTURE.

Les Explorations pulmonaires sont également en faveur de ce diagnostic.

Devant ce tableau, le Professeur LEGRAIN institue un traitement par l'Imurel I50 mg/j, et le Tromexane 3/4 de comprimé/j. Ce traitement n'apporte guère d'amélioration significative puisque l'urée sanguine est toujours de I gr 50/l.

- la cléarance à la créatinine à I2 ml/mn.
- la protéïnurie est de 3 gr/24 heures.
- la vitesse de sédimentation est de I40 à la lère heure, et
- l'anémie est profonde à 2 millions de globules rouges/mm^3.

"Ce traitement serait éventuellement à compléter par "un traitement par le sérum anti-lymphocytaire, et en cas d'é-"chec et d'aggravation de l'atteinte rénale, par binéphrecto-"mie et hémodialyse chronique".

(Lettre du Professeur LEGRAIN au Professeur VALLA).

Le malade quitte l'Hôpital FOCH pour les fêtes de Noël.

HOSPITALISATION DU 5 JANVIER AU 23 JANVIER I970 :

Une nouvelle hospitalisation est nécessaire le 5 Janvier I970, dans le service du Professeur VALLA à CAEN, à la suite d'une hémoptysie abondante.

L'examen clinique est peu modifié; le malade est très pâle, dyspnéïque, asthénique, se plaignant de violentes

douleurs abdominales. La tension artérielle a chuté à I2/6. L'auscultation pulmonaire révèle quelques râles.

Une numération formule chiffre la déglobulisation à I.400.000 globules rouges et l'hémoglobine est de 4,5 gr/I00 ml.

Le traitement anticoagulant par le Tromexane est alors suspendu, ainsi que le traitement par l'Imurel, car il y a une forte leucopénie à 800 globules blancs/mm^3; le taux des plaquettes reste normal à 220.000/mm^3.

Le malade est immédiatement transfusé avec des globules déplasmatisés et un nouveau bilan rénal et pulmonaire est pratiqué :

I° - L'insuffisance rénale se traduit lors de l'entrée du malade par les résultats biologiques suivants :

- urée sanguine : 0,94 gr/l.
- ionogramme sensiblement normal.
- concentration uréïque urinaire : II,9 gr/l.
- cléarance à la créatinine : I2 ml/mn.
- hématurie microscopique : 2I2.300 hématies/mn.
- par contre, l'albuminurie a disparu.

Cette insuffisance rénale s'aggrave progressivement, l'urée sanguine s'élève rapidement :

- 0,94 gr/l le 5 Janvier
- 2 gr/l le 9 Janvier
- 2,4 gr/l le I2 Janvier
- 2,65 gr/l le I7 Janvier

bien qu'un régime de HAMBURGER soit institué.

2° - La dyspnée est importante, les hémoptysies se répètent :

- Une nouvelle radiographie pulmonaire, pratiquée le I5 Janvier, montre des opacités floues, bilatérales, péri-hilaires, s'étendant à la partie moyenne du champ pulmonaire, s'inscrivant sur un fond de réticulation diffuse, respectant l'apex et les bases.

- L'exploration fonctionnelle respiratoire pratiquée I5 jours après l'entrée du malade montre que :
  - la capacité vitale est normale,
  - le volume expiratoire maximum seconde est légèrement diminué : 2900 ml/sec.
  - le volume résiduel est augmenté : 2050 ml
  - la capacité totale est augmentée : 5800 ml avec un rapport $\frac{VR}{CT}$ augmenté.

  L'étude de la diffusion alvéolo-capillaire à l'oxyde de carbone est normale.

  Au total, le déficit ventilatoire est négligeable, chiffré par le Docteur FABRE à 7 %.

- L'examen cytologique des crachats indique la présence de nombreuses cellules sidérophages.

3° - Le fond d'oeil :

qui était normal le I6 Octobre I969, est très perturbé le 9 Janvier I970. Les artères sont de calibre normal, mais irrégulières. Elles ont un reflet un peu augmenté, un peu rigide. On note quelques ébauches de croisement, plusieurs gros exsudats blancs et plusieurs hémorragies le long des vaisseaux, plutôt aux alentours de la papille.

L'aspect est celui d'une rétinopathie hypertensive et rénale.

4° - Lors de cette hospitalisation, on pratique une <u>étude des Protéïnes sériques</u>.

- L'électrophorèse simple donne les résultats suivants :
  - Protides 65,5 gr/l.
  - Albumine 39 %
  - X_I globuline 8 %
  - X_2 globuline I7 %
  - globuline II %
  - gamma globuline 25 %

  Le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ est de 0,63.

- L'immunoélectrophorèse montre une augmentation importante des IgA globulines (6 gr/l), alors que les IgM globulines sont à la limite inférieure de la normale (0,42 gr/l) et que les IgG globulines sont normales (II gr/I).

  Le taux du complément B_IAC est nettement diminué (0,84 gr/l).

  L'ensemble évoque un processus inflammatoire non spécifique.

  Dans le cadre d'une néphropathie, l'augmentation de l'X_2 macroglobuline et la diminution du complément, sont en faveur de l'évolutivité (Docteur LANIECE).

Devant cette évolution marquée principalement par l'aggravation de l'insuffisance rénale, une épuration chronique extrarénale est envisagée, mais nous devons y renoncer à CAEN, devant l'absence de lit disponible dans le service de réanimation rénale du Professeur VILLEY. Nous demandons alors une nouvelle hospitalisation dans le service du Professeur LEGRAIN, en vue d'instituer selon son avis, un traitement par le sérum antilymphocytaire.

HOSPITALISATION DU 24 JANVIER AU IO FEVRIER I970 :

L'évolution dans le service parisien va se montrer spontanément favorable. Les manifestations pulmonaires, hémoptysies et réaction pleurale de la base gauche disparaissent progressivement. L'anémie reste modérée : 3.200.000 hématies/mm^3. L'urée sanguine diminue de I gr 60/l à 0,85 gr/l. Le ionogramme reste sensiblement normal. Les manifestations douloureuses abdominales s'atténuent. Cependant, l'insuffisance rénale reste sévère et la cléarance à la créatinine n'est que de 8 ml/mn.

Devant cette amélioration spontanée, le Professeur LEGRAIN abandonne provisoirement le traitement par le sérum antilymphocytaire qui avait été primitivement envisagé, compte tenu des manifestations d'intolérance qui l'accompagnent fréquemment

Le traitement se limite donc à un régime de restriction protidique 30 gr/j., un apport d'alcalins sous forme d'eau de Vichy 250 ml/j. et l'adjonction de Buscopan et d'Atropine lors de douleurs abdominales.

Le malade rentre chez lui le IO Février I970. Il va vivre assez confortablement avec ce traitement durant un mois. Mais le 9 Mars I970, une nouvelle hémoptysie motive sa dernière hospitalisation.

HOSPITALISATION DU 9 MARS AU I7 AVRIL I970 :

Dès son entrée, tous les signes notés lors des précédents séjours sont retrouvés avec une particulière gravité. De plus, des oedèmes sont apparus.

I° - La dyspnée est extrême, obligeant le malade à conserver une position assise, et lui donnant une élocution difficile et saccadée. Les hémoptysies se répètent et s'accompagnent de douleurs thoraciques importantes. L'auscultation ne retrouve aucun signe de foyer pulmonaire localisé.

2° - Des oedèmes sont apparus, rendant bouffi le visage du malade. Ces oedèmes sont modérés au niveau des membres inférieurs. Le poids reste néanmoins stationnaire à 65 Kg 500.

3° - L'anémie est importante à l'entrée. Le nombre des hématies est de I.500.000/mm^3, et la valeur de l'hémoglobine est de 5 gr/I00 ml.

4° - L'insuffisance rénale s'est également aggravée comme en témoignent les examens biologiques :

- urée sanguine : I,68 gr/l.
- Kaliémie : 5,9 meq/l.
- concentration uréïque urinaire : 8 gr/l.
- albuminurie : 4 gr/l.

Durant une dizaine de jours, la dyspnée va demeurer au premier plan, empêchant le malade de s'allonger.

Une radiographie pulmonaire pratiquée le I4 Mars I970 montre une réaction pleurale de la base gauche, et surtout des opacités en plage, denses, occupant tout le champ pulmonaire moyen droit. Sur le champ pulmonaire gauche, ces opacités sont pommelées et plus limitées. Elles respectent toujours les apex et la base pulmonaire droite.

De plus, les oedèmes vont s'accentuer et l'on note une prise de poids de 8 Kg en I2 jours, malgré l'institution

d'un régime désodé strict.

L'anémie persiste quoique plus modérée du fait de transfusions de globules déplasmatisés, très fréquentes. L'hémoglobine passe de 5 à IO gr/IOO ml.

Vers le ler Avril I970, apparaîtra un épanchement pleural de la base gauche cliniquement évident, confirmé par une radiographie pulmonaire, qui outre l'épanchement pleural gauche, montre une accentuation des infiltrats pommelés dans les deux champs pulmonaires droit et gauche, à la partie moyenne et inférieure.

Puis l'aggravation sera régulière. La dyspnée continue, s'aggrave avec l'apparition de signes d'oedème pulmonaire.

L'urée sanguine s'élève à 2 gr 70/l., alors que l'urée urinaire tombe à 4 gr/l. et que la cléarance à la créatinine n'est plus que de 4,75 ml/mn.

Le I4 Avril I970, la diurèse s'effondre. Le I7 Avril I970, le malade meurt peu après une dernière hémoptysie dans un tableau d'asphyxie aigüe.

Au total, notre malade, un homme encore assez jeune, âgé de 43 ans, mineur de fond, a développé successivement :

I° - En moins de 4 mois I/2, une néphropathie glomérulaire sévère, caractérisée par une élévation importante de l'urée sanguine, une albuminurie, une hématurie microscopique, et une diminution de la cléarance à la créatinine. Cette né-

phropathie était associée à une anémie marquée et à une hypertension artérielle qui n'avait pas de retentissement oculaire ni cardiaque.

2° - Moins de un mois plus tard, des épisodes hémoptoïques qui par la répétition et l'abondance des hémoptysies, apparaissent bientôt au premier plan, modifiaient le profil initial de la maladie et évoquaient alors le diagnostic de syndrome de GOODPASTURE.

L évolution de cette maladie pneumo-rénale aura été de 7 mois, et malgré un traitement à visée symptomatique par des transfusions répétées, un régime hypoprotidique, des Atropiniques, et un traitement à visée pathogénique par l'Imurel, l'issue a été fatale, bien qu'une certaine amélioration spontanée ait été trouvée durant un mois et demi.

Chez notre malade, le tableau clinique associant

I) une néphropathie glomérulaire, évoluant rapidement vers l'insuffisance rénale.

2) des hémoptysies répétées et abondantes, avec présence dans les crachats, en dehors même des hémoptysies, de nombreux sidérophages.

3) une anémie marquée.

est très proche de celui décrit par la plupart des auteurs sous le nom de Syndrome de GOODPASTURE.

De plus, les modifications radiologiques qui consistaient en des opacités bilatérales, pommelées, prédominantes dans les zones périhilaires et dans la partie moyenne du champ pulmonaire, respectant les apex et les bases, et enfin très variables d un cliché à l'autre, spontanément résolutives, sont

tout à fait comparables à celles qui sont décrites par SLONIN (7I), CROSNIER (I9) et PROSKEY (60).

Enfin, les explorations rénales et notamment la biopsie rénale met en évidence une glomérulopathie diffuse de type prolifératif extra-capillaire hyalinisante, qui est tout à fait compatible avec le Syndrome de GOODPASTURE.

Toutefois, trois points dans notre observation ne sont pas typiques dans la description clinique de ce syndrome :

I° - La symptomatologie douloureuse a été dominée par des douleurs abdominales violentes, qui avant la survenue des manifestations rénales puis pulmonaires, ont contribué à égarer le diagnostic.
Notre observation sur ce point est très comparable à celle de LEEF-FAGEKAS (45) et de MORIN (54).

2° - La présence de l'hypertension artérielle dès le début de l'évolution de la maladie, est inhabituelle, d'autant plus qu'elle était de survenue brutale puisqu'elle n'était pas notée 4 mois et demi auparavant. Elle semble donc liée directement à l'atteinte rénale.
Une telle hypertension artérielle n'est retrouvée que dans I4 cas sur le total des I35 cas publiés.

3° - La découverte de l'insuffisance rénale a précédé très nettement la survenue de la symptomatologie pulmonaire, alors que 88 % des malades étudiés, ont inauguré leur maladie par un épisode hémoptoïque. Cependant, dans le cas présent, la découverte de l'insuffisance rénale était due à un examen systématique justifié par une asthénie, et "il est vraisemblable que le plus souvent, l'hémoptysie et la dyspnée, symptômes spectaculaires, font négliger les symptômes urinaires moins visibles" TUCHAIS (79).

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

A) - EXAMEN MACROSCOPIQUE :

I) Il y a un hydropneumothorax gauche. Les deux poumons pèsent respectivement I420 gr pour le poumon droit et I270 gr pour le poumon gauche. Leur aspect clinique est identique; ils sont lourds, denses, rouge foncé.
Certaines zones ne donnent pas de crépitation, mais par ailleurs, surtout vers la périphérie, on note des zones d'emphysème sous forme de bulles atteignant parfois la taille d'une noix.
A la coupe, il y a alternance de zones rouge très sombre d'apoplexie pulmonaire (extravasation des globules rouges sans rupture vasculaire) et de zones rouge vif, régulièrement disposées, et indurées à la palpation.

2) Les reins ne sont pas augmentés de volume. Ils pèsent respectivement I40 gr pour le rein droit et I25 gr pour le rein gauche. Leur décapsulation est difficile. Ils présentent alors une surface grenue avec un piqueté pucique.

3) Le coeur et les vaisseaux : on note un épanchement péricardique d'environ I50 mm^3. Le coeur pèse 470 gr et présente une hypertrophie ventriculaire gauche modérée, les parois étant d'une épaisseur légèrement supérieure à 2 cm. Les cavités droites sont normales. Les coronaires sont normales; il n'y a pas d'anomalie valvulaire. L'aorte montre une athérosclérose modérée et les autres vaisseaux sont normaux.

4) La rate pèse I00 gr et parait normale macroscopiquement.

5) Le foie pèse I780 gr; il est lisse, régulier, brun rouge, sans nodule.

Tous les autres organes apparaissent normaux.

Au total, l'examen macroscopique révèle une glomérulo-néphrite, des zones d'apoplexie pulmonaire, un hydropneumothorax gauche, un hydro-péricarde, une athérosclérose généralisée modérée, et une hypertrophie ventriculaire gauche.

B) - EXAMEN EN MICROSCOPIE OPTIQUE - (Professeur ROUSSELOT).

I) Les reins présentent des lésions histologiques complexes :

- les glomérules sont le siège de lèsions parcellaires : nécrose fibrinoïde, d'un segment du floculus ou épaississement de la membrane du floculus qui s'accolle à la capsule de Bowman entraînant une prolifération en croissant.
  De nombreux glomérules présentent une lésion diffuse plus évoluée aboutissant à une pastillation complète

- les tubes contiennent de nombreux cylindres hyalins et par endroit des images d'athrocytose. Quelques tubes plus rares contiennent des cylindres granuleux. Leur revêtement est aplati, endothéliforme, d'aspect régénératif. Quelques cellules épithéliales présentent des images de nécrose témoignant d'une tubulopathie récente. Les tubes présentent des alternances de dilatation et d'atrophie comme on peut en rencontrer dans les néphrites glomérulaires.

- le tissu interstitiel présente une fibrose d'intensité modérée avec infiltrat lymphocytaire diffus. Quelques vaisseaux sont hyalinisés. D'autres présentent des lésions d'endartérite sténosante d'intensité très modérée. Il y a présence d'une surcharge ferrique dans les cellules tubulaires et dans le tissu interstitiel.

2) Les poumons présentent également quatre types de lésions à un degré variable :

- On note tout d'abord la présence de nombreuses plages d'alvéolite hémorragique; les alvéoles sont bourrées de globules rouges, sans nécrose des parois alvéolaires, et sans oblitération vasculaire visible. En périphérie de ces foyers et dans d'autres zones, les alvéoles contiennent des sidérophages volumineux et un exsudat oedémateux. Les parois alvéolaires ne sont pas épaissies sauf dans de très rares zones où il existe une légère fibrose interstitielle. Les fibres élastiques sont nettement fragmentées et il existe une très discrète endartérite pulmonaire.
- De plus, il existe une hypersidérose très intense des cloisons alvéolaires et des espaces conjonctifs périvasculaires.
- On observe également une anthracose assez intense avec un discret emphysème et la présence de quelques nodules silicotiques.
- Enfin, quelques alvéoles sont bordées par des membranes hyalines.

3) La rate : il y a une congestion de la pulpe rouge avec une intense hypersidérose.

4) Le foie : on note une discrète stase centrolobulaire et une surcharge ferrique des éléments et du tissu conjonctif des espaces porte.

5) Le myocarde révèle une discrète surcharge ferrique des espaces conjonctifs périvasculaires.

6) Les ganglions lymphatiques médiastinaux sont le siège d'une anthracose avec hyperplasie réticulaire. Il y a présence de nodules silicotiques et hypersidérose intense.

En conclusion, ces lésions histologiques sont celles d'un syndrome de GOODPASTURE associé à une hypersidérose généralisée et à une silico-anthracose pulmonaire.

Notre malade présentait donc des lésions glomérulaires segmentaires et une hémosidérose pulmonaire tout à fait comparables à celles qui sont décrites dans le syndrome de GOODPASTURE, et que nous étudierons en détail dans le chapitre d'Anatomo-Pathologie.

Chez cet homme qui avait travaillé dans une mine, nous retrouvons des lésions silicotiques. De telles lésions sont souvent associées à un emphysème auquel peut être rattachée la survenue d'une pneumothorax.

La tubulopathie récente pose un problème étiologique. Elle pourrait être en corrélation avec un collapsus, mais celui-ci n'a été observé qu'en fin d'évolution clinique, et anatomiquement, les lésions tubulaires sont déjà en voie de cicatrisation. De même on pourrait les rapprocher avec l'anurie aigüe notée à partir du I4 Avril I970, mais dans ce cas, elle ne présenterait pas encore ce caractère régénératif.

Il est encore possible que ces lésions épithéliales tubulaires soient d'origine ischémique, secondaire aux lésions glomérulaires.

Il reste à souligner l'intensité et la diffusion de l'hémosidérose dans les poumons, les ganglions médiastinaux, la rate, le foie, le myocarde et les reins, qui peut témoigner de l'ancienneté du processus et être en partie secondaire à la thérapeutique transfusionnelle.

C) - EXAMEN EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE de la corticale rénale par le Professeur IZARD.

Il existe un certain degré de nécrose cellulaire, gênant l'observation, marquée par la clarification des cellules et surtout des noyaux, avec extraction de la chromatine. Cette nécrose cellulaire gêne la reconnaissance des différents éléments.

A un faible grossissement (environ 7000)
Il existe un comblement de l'espace capsulaire des glomérules par prolifération et hypertrophie des cellules épithéliales. Il faut noter l'existence de synéchies floculo-capsulaires.
L'absence quasi complète de globules rouges témoigne de la diminution des lumières capillaires.
Il existe un bouleversement architectural des anses capillaires du floculus.

A plus fort grossissement
- dans les glomérules, il faut noter des modifications intéressant les différentes structures.

  . les cellules épithéliales présentent, dans leur majorité, une hypertrophie cytoplasmique. On y dis-

cingue de nombreuses mitochondries et vacuoles, les pédicelles ont le plus souvent une morphologie respectée, mais dans certaines zones, elles ont disparu, remplacées par des lames cytoplasmiques continues

- la membrane basale est épaissie irrégulièrement par l'existence d'un dépôt fibrinoïde sur son versant interne, dépot dit "fibrinoïde", car il n'y est pas observé de striation caractéristique. Cette membrane basale présente également des excroissances sur son versant endocapillaire. Ces excroissances se continuent parfois par des zones linéaires tortueuses et d'épaisseur irrégulière, de même aspect que la membrane basale, et qui vient cloisonner le cytoplasme endothélial.

- les cellules endothéliales : il existe une hypertrophie majeure qui contribue à obturer la lumière capillaire. On observe dans le cytoplasme des mitochondries bien visibles et des gouttelettes hyalines.

- le tissu mésangial est difficilement reconnaissable du fait du bouleversement architectural, celui-ci étant dû aux zones de matières ressemblant à la membrane basale, qui viennent subdiviser les capillaires

- en dehors des glomérules, les tubules observés ont un aspect normal.

- dans le tissu interstitiel, on observe des cellules ayant un noyau excentré, un réticulum endoplasmique de type granuleux, abondant et dilaté en citerne, ce qui correspond à l aspect du plasmocyte.
  Il existe également quelques cellules renfermant des inclusions denses et homogènes qui pourraient correspondre à de la ferritine.

Il n'a pas été noté d'anomalie des capillaires.

En conclusion, les lésions majeures sont :

- au niveau des glomérules :
  - une hypertrophie des cellules endothéliales avec disparition des lumières capillaires ayant pour conséquence une ischémie glomérulaire.
  - un épaississement des membranes basales en rapport avec un dépôt fibrinoïde sur le versant endocapillaire.
  - la présence de zones de matière semblable à celle de la membrane basale; ces zones semblent se détacher de la membrane basale et viennent cloisonner irrégulièrement les capillaires, détruisant leur architecture normale.
  - une hypertrophie des cellules épithéliales au contact du floculus pathologique.

- dans le tissu interstitiel :
  - la présence de plasmocytes et cellules chargées en ferritine.

-:-:-:-:-:-

ETUDE CLINIQUE DU SYNDROME DE GOODPASTURE

-:-

I - GENERALITES :

La fréquence du syndrome de GOODPASTURE est difficile à apprécier, mais cette affection est dout-de-même assez rarement rencontrée. PROSKEY (60) qui exclut toute observation où l'on retrouve, dans l'étude anatomique en particulier, des lésions vasculaires disséminées de type polyartérite, n'en colligeait que I08.

STEIGER (75) en I967, estime quant à lui, le nombre des cas déjà publiés à I70. En France, ce nombre s'élève à 8, mais il est certain que de nombreux cas ne font l'objet que d'une communication orale (TURIAF).

En I968 et I969, nous avons personnellement relevé 26 cas dans la littérature. Il semble donc qu'une meilleure connaissance de la part des médecins explique le nombre croissant des publications portant sur cette affection.

Ces nombreuses publications permettent de préciser les caractères de ce syndrome.

Le plus souvent, l'affection touche des adultes jeunes. L'âge moyen des 52 cas étudiés par BENOIT (5) est de 2I ans.

Il est de 27 ans pour PROSKEY (60), de 28 ans pour TUCHAIS (79). La moyenne d'âge des cas relevés en I968 et I969 est de 33 ans, donc, légèrement plus élevée, car nous observons un malade de plus de 70 ans, trois malades de plus de 50 ans, et quatre malades de plus de 40 ans, ce qui n'est peut être que fortuit.

Les âges extrêmes publiés aujourd'hui sont de I6 ans (MAC GREGOR (5I)), et de 78 ans (DAVIDSON (2I)).

Il existe une forte prédominance masculine, puisque sur I35 cas relevés depuis I955, dont 52 ont été étudiés par BENOIT (5), 56 l'ont été par PROSKEY (60) et 27 ont été relevés depuis, nous avons dénombré III cas d'atteinte masculine pour seulement 24 cas d'atteinte féminine, soit respectivement 82 % de sujets masculins et I8 % de femmes.

L'étude des antécédents est le plus souvent négative. Cependant on retrouve quelques cas de tuberculose pulmonaire (MAC GREGOR (5I), CRUICKSHANK (20), BROLARD (I2), TUCHAIS (78)), quelques cas de silicose pulmonaire et fréquemment une affection virale peu avant le début de la maladie. En effet, 24 malades avaient présenté une infection banale des voies respiratoires supérieures quelques temps auparavant, soit I7 % de l'ensemble des I35 malades.

L'exposition aux vapeurs chimiques : essence, benzène, trichloréthane, a été signalée, notamment par KLAVIS (38).

Notre malade ne présentait pour sa part aucun antécédent pulmonaire ou rénal particulier; cependant, il était mineur de fond et l'étude anatomique de ses poumons a révélé des lésions de Silico-Anthracose.

II - SIGNES REVELATEURS DE LA MALADIE :

Dans la grande majorité des cas, le début a une symptomatologie pulmonaire. Il s'agit alors le plus souvent de crachats hémoptoïques ou d'hémoptysies franches, parfois de dyspnée, d'asthénie, de fièvre. 88 % des I35 malades rapportés, ont inauguré leur maladie par un épisode hémoptoïque.

Plus rarement comme dans notre observation, les signes initiaux sont rénaux; le malade présente alors, non pas tant une hématurie macroscopique (BLOOM cas I (8)) que des signes biologiques découverts par un examen systématique motivé par des malaises ou une asthénie. L'on peut observer une hématurie microscopique (KRAUSS cas 4 (4I), SHIRES cas 2 (68), MADDOLK cas I (52)), une protéïnurie (SCHEER (66), CAULET (I4) MARKOWITZ (53)), ou une élévation de l'azotémie (CROSNIER cas I (I9), observation personnelle).

Il arrive enfin que la découverte de la maladie soit le fait d'une pâleur et d'une anémie isolée (DUNCAN cas 5 (23)), de crises douloureuses abdominales (MORIN (54), LEEF FAGEKAS (45), observation personnelle), de lésions cutanées (MORIN (54), LEEF FAGEKAS (45)), d'oedème et d'arthralgies diffuses (BROCARD (I2), TUCHAIS (78)).

Le syndrome de GOODPASTURE une fois constitué associe typiquement des troubles pulmonaires, rénaux, hématologiques.

III - SYNDROME PULMONAIRE :

A) - Signes cliniques :

Nous avons regroupé l'ensemble des symptômes et des signes en deux tableaux, précisant leur fréquence sur I35 cas observés depuis I955.

Les hémoptysies sont le symptôme pulmonaire essentiel, présent dans 98 % des cas au cours de l'évolution de la maladie. Dans trois cas rapportés par BENOIT (5) et PROSKEY (60), l'hémoptysie ne s'est pas extériorisée. Dans deux de ces cas, le malade avait présenté une hématémèse. Dans un cas (observation 7 de BENOIT (5)), il n'y a eu aucune hémorragie.

Les hémoptysies sont très souvent récidivantes et leur importance est très variable, parfois il ne s'agit que de simples crachats striés de sang, et parfois d'hémorragies massives ayant pu entraîner une mort rapide (SCHMIDT (67)).

Ces hémoptysies s'accompagnent fréquemment d'une dyspnée d'intensité également variable, soit simple dyspnée d'effort modérée, découverte par l'interrogatoire, soit plus souvent au cours des épisodes hémoptoïques, dyspnée sévère gênant le malade.

Toux, asthénie, fébricule sont assez souvent observés; on note parfois des douleurs thoraciques rétrosternales banales, sans irradiations, sans lien avec l'effort.

La Symptomatologie physique est pauvre; l'auscultation ne retrouve que des râles, ronchus ou sibilants, présents dans 47 % des cas, disséminés ou plus souvent localisés aux bases. Ils sont particulièrement fréquents en période d'hémoptysie.

B) - Signes radiologiques :

La radio pulmonaire peut être normale (MORIN (54), BATTESTI (4), WARENBOURG (82)), notamment au début de l'évolution et en dehors des épisodes hémoptoïques (SLONIN (7I)).

Fréquence des Symptômes et des Signes observés dans le Syndrome de GOODPASTURE, sur un total de I35 cas, comprenant :

- 52 cas étudiés par BENOIT (5) de I955 à I963,
- 56 cas étudiés par PROSKEY (60) de I963 à I967,
- 27 cas relevés dans la littérature en I968 et I969.

Hémoptysie	5I	+	54	+	27	I32	98 %
Hémoptysie initiale	49	+	46	+	25	I20	88 %, 8
Dyspnée d'effort	36	+	32	+	24	92	68 %, I
Asthénie	20	+	29	+	I3	62	45 %, 8
Toux	2I	+	23	+	I6	60	44 %, 4
Fièvre, frissons, sueurs	8	+	I2	+	I4	34	25 %, I
Nausées, vomissements, anorexie	I0	+	5	+	I0	25	I8 %, 5
Infections des voies respiratoires supérieures	I0	+	II	+	3	24	I7 %, 7
Douleur thoracique	5	+	8	+	6	I9	I4 %
Hématurie macroscopique	5	+	7	+	5	I7	I2 %, 5
Amaigrissement	7	+	4	+	3	I4	I0 %, 3
Hématémèse	2	+	2	+	2	6	4 %, 4
Pâleur *	37/4I	+	29/56	+	I5/27	8I/I24	65 %, 3
Râles à l'auscultation *	27/49	+	2I/56	+	I4/27	62/I32	46 %, 9
Oedèmes	I5	+	I4	+	7	36	26 %, 6
Hypertension artérielle *	2/52	+	6/45	+	6/2I	I4/II8	II %, 8
Anomalies du Fond d'oeil	2	+	6	+	4	I2	8 %, 8
Hépatosplénomégalie	I	+	6	+	2	9	6 %, 6

* Observations non rapportées dans tous les cas.

Cependant, chez la majorité des malades elle révèle des infiltrats, dans 93 % des cas selon notre statistique.

I°) Lors d'hémorragie aigüe, l'image radiologique peut être alarmante, montrant de larges zones d'opacités mal définies, denses, pommelées, bilatérales siégeant particulièrement dans les régions péri-hilaires et dans la partie moyenne du champ pulmonaire, tendant à épargner l'apex et les angles costo-phréniques (SLONIN (7I), observation personnelle photographie N° 2). Ces larges zones peuvent devenir confluentes prenant un aspect pneumonique (RATTS (62)).

2°) De façon plus caractéristique, la plupart des auteurs observent durant les épisodes hémorragiques, des opacités floconneuses, diffuses, peu denses, reflétant une distribution intra-alvéolaire (PROSKEY (60)). Ces opacités miliaires, fines, mal définies sont le plus souvent diffuses dans les champs pulmonaires moyens et inférieurs, respectant là encore les angles costo-phréniques et l'apex (KRAUSS (4I), DUNCAN (23), BENOIT (5)). Parfois ces opacités prennent un aspect plus dense "sans doute en relation avec la présence de fer" (SLONIN (7I)). Ces images ont une tendance résolutive particulière et disparaissent en un temps variable (SALTZMAN (65), CROSNIER (I9), WARENBOURG (82)).

3°) Toutefois, entre les épisodes hémorragiques, les poumons peuvent présenter une structure réticulaire ou finement nodulaire, péri-hilaire, tendant à diffuser vers la périphérie, résultant des dépôts d'hémosidérine lors des hémorragies intra-alvéolaires (PROSKEY (60)). Et si l'évolution est prolongée,

on peut noter des opacités linéaires mineures reflétant une fibrose pulmonaire telle qu'elle peut être observée dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique (SLONIN (7I). De plus, on peut rarement observer un épanchement pleural uni ou bilatéral (SKELLY (69), TUCHAIS (78), observation personnelle) en rapport avec le syndrome d'insuffisance rénale.

Une cardiomégalie est signalée par de nombreux auteurs mais BENOIT (5) ne la considère pas comme un caractère constant.

C) - Examen des crachats :

La recherche répétée de bacille de Koch, directe ou sur culture de Lowenstein, est toujours négative.
La flore est le plus souvent banale. Par contre, la découverte dans l'expectoration de très nombreux macrophages chargés d'hémosidérine est d'un intérêt considérable. Ils témoignent d'une hémorragie intra-alvéolaire même en dehors d'une période d'hémoptysie (MORIN (54), RUSBY (64), TUCHAIS (78), CANFIELD (I3), SALTZMAN (65), BENOIT (5), DUNCAN (23)).

D) - Epreuves fonctionnelles respiratoires :

Les études spirométriques ont été assez rarement pratiquées. BENOIT (5) a observé chez trois de ses malades (Cas 4, 5, 9) une capacité vitale normale et une saturation oxyhémoglobinée légèrement diminuée. Chez l'un de ses malades (cas 5) le volume résiduel était augmenté de 30 %. PROSKEY (60) a noté chez un malade une hypoxémie, mais la spirométrie était normale.

Cependant quelques auteurs constatent de graves anomalies. SHIRES (68) dans son cas I, note une diminution

de la capacité vitale à 0,5 litre, TUCHAIS (79) observe une perturbation importante des études spirométriques associant un syndrome restrictif notable, à un discret syndrome obstructif avec une augmentation modérée du volume résiduel.

De plus, il relève quelques anomalies dans les gaz du sang : hypoxie et acidose métabolique.

Le malade dont l'observation a été publiée par RATTS (62) a également une diminution marquée des échanges pulmonaires, une capacité totale pulmonaire et une capacité vitale très basses. Il présente un syndrome restrictif et un shunt droit-gauche dans sa petite circulation avec parfois des défauts de ventilation et une hypoxénie.

S'appuyant sur les études WEISS (83) et de RANDALL (6I), TUCHAIS (79) pense qu'il existe habituellement un syndrome restrictif dû à l'étendue des zones d'hémorragie intra-alvéolaire, et des troubles de l'hématose reliés soit à l'existence d'un shunt droit-gauche dans la circulation pulmonaire, soit à celle d'un bloc alvéolo-capillaire. Pour notre part, nous n'avons noté qu'un déficit ventilatoire très faible de 7 %, sans aucun trouble de l'hématose, mais ceci en dehors d'une période hémoptoïque.

IV - SYNDROME RENAL :

L'atteinte rénale est, nous l'avons vue, le plus souvent secondaire à l'atteinte pulmonaire. Cependant dans certains cas, elle peut exister avec les symptômes pulmonaires et même parfois révéler la maladie. Ce syndrome rénal est caractérisé par des modifications biologiques précoces et des signes cliniques généralement tardifs..

A) - Signes cliniques :

I°) Les Oedèmes absents en début d'évolution ne sont présents que dans 26 % des cas, lorsque l'insuffisance rénale s'aggrave. Ils sont le plus souvent déclives, parfois également retrouvés à la face (BLOOM (8)). Leur importance est variable, et ils ne sont pas douloureux, mais mous, prenant le godet (TUCHAIS (78), WARENBOURG (82), CROSNIER (I9), BLOOM (8), Observation personnelle).

2°) L'hypertension artérielle est classiquement absente de ce syndrome, du moins au début de l'évolution. Cependant, on retrouve sa présence dans quelques cas, plus souvent chez les sujets âgés de plus de 40 ans, dès le début de la maladie (KRAUSS (4I), SHIRES (68), Observation personnelle), et également au cours de l'évolution chez des sujets jeunes et moins jeunes (RUSBY (64), STANTON (73), SCHMIDT (67), WARENBOURG (82), Observation personnelle).

B) - Signes urinaires :

Les plus constants sont la protéïnurie et l'hématurie microscopique.

I°) La protéïnurie est précoce, observée dans 95 % des cas; elle est souvent modérée mais peut atteindre des taux élevés jusqu'à I5 gr/24 H. (BLOOM cas 3 (8)), témoins d'un syndrome néphrotique associé (BLOOM cas I à 5 (8), HILT (35)).

2°) L'hématurie microscopique est également retrouvée avec une extrême fréquence; rarement l'hématurie est macroscopique révélant alors la maladie (AZEN (3), BLOOM cas I (8)).

La leucocyturie est présente dans 50 % des cas environ. Il existe fréquemment des cylindres granuleux (57 % des cas) et rarement des cylindres hématiques (AZEN (3), PROSKEY cas 5 (60), SALTZMANN (65), RANDALL (6I)). La cléarance à la créatinine est toujours basse lorsqu'elle est recherchée, proportionnelle en degré d'insuffisance rénale.

C) - Signes sanguins :

L'élévation de l'urée sanguine témoigne de l'insuffisance rénale qui est l'expression la plus marquante de la Néphropathie glomérulaire. Cette insuffisance rénale évolue par poussées à partir du moment où elle est constatée, et s'accentue rapidement justifiant les épurations extra-rénales.

V - SYNDROME HEMATOLOGIQUE :

La présence constante d'une anémie dès le début de l'évolution de la maladie a fait l'objet de nombreuses études pour préciser au mieux ses caractères et son origine.

I° - L'anémie présente dès les premiers examens, dans 98,4 % des cas, est la cause de la pâleur frappante chez ces malades, observée dans plus de 65 % des cas. Elle s'aggrave à l'occasion des épisodes hémoptoïques sévères. Le taux de l'hémoglobine est en moyenne de 7,5 gr/I00 ml, sa valeur variant de 3,8 gr/I00 ml à I4,5 gr/I00 ml. Les valeurs extrêmement basses sont toujours en relation avec des hémoptysies sévères et répétées.

. les caractères de cette anémie ont été précisés dans 24 observations et l'on retrouve I0 cas

Fréquence des signes biologiques et radiologiques observés dans I35 cas de Syndrome de GOODPASTURE.

Hémoglobine I2 gr/I00 ml *	5I/5I	+ 54/56	+ 24/24	I29/I3I	98,4 %
Protéïnurie *	50/50	+ 47/53	+ 2I/2I	II8/I24	95,I %
Hématurie microscopique *	45/48	+ 47/52	+ 25/25	II7/I25	93,6 %
Leucocyturie *	I7/47	+ 30/42	+ II/I4	58/I03	56,3 %
Cylindres Granuleux *	26/47	+ 23/4I	+ 7/I0	56/98	57,I %
Urémie *	45/45	+ 35/49	+ 20/20	I00/II4	88,6 %
Infiltrats radiologiques *	46/48	+ 49/55	+ 23/23	II8/I26	93,6 %

* Observations non rapportées dans tous les cas.

d'anémie normochrome normocytaire (MAC GREGOR (5I), CRUICKSHANK (20), SKELLY (69), BENOIT (5), PROSKEY (60), Observation personnelle), et I4 cas d'anémie hypochrome (AZEN (3), PARKIN (56), SALTZMAN (65), GHOSE (30), MAC GREGOR (5I), BENOIT (5), PROSKEY (60)). Cette hypochromie a été le plus souvent notée en fin d'évolution.

. une réticulocytose a été constatée chez quatre malades, alors que chez IO autres malades, le nombre des réticulocytes était normal.

. il n'a pas été observé de signes d'hémolyse. Le test de Coombs était négatif et le dosage de la bilirubine indirecte était normal.

. une hyposidérémie est retrouvée chez deux malades.

. l'examen de la moëlle osseuse pratiqué dans 25 cas ne relève aucune anomalie, à l'exception d'une hyperplasie érythroïde et parfois d'une diminution des réserves en fer.

dans un cas cependant, il y avait hypoplasie normoblastique (CANFIELD (I3)), et dans un autre cas (RATTS (62)), on observait une hypoplasie reliée à un traitement par les immunosuppresseurs.

. CANFIELD (I3), BENOIT (5) et PROSKEY (60) étudient la durée de vie des hématies marquées au chrome 5I. Les résultats sont normaux dans deux cas (CANFIELD (I3), PROSKEY (60)), mais dans deux autres cas, la demi-vie des hématies était très diminuée (BENOIT cas 3 et 4 (5)). Cette demi-vie était de 5 jours et demi et de I2 jours respectivement, alors que la normale se situe aux environs de 30 jours.

Dans un autre cas, BENOIT (5) étudie la durée de vie des hématies marquées au Fer 59, et il constate que celle-ci est également très diminuée puisqu'elle est de 20 jours alors que la normale varie de I00 à I35 jours. De plus, cet auteur pratique un comptage externe de la radioactivité, durant une période de 37 jours d'observation, et il constate chez ce malade une séquestration pulmonaire du sang marqué qu'il évalue à I litre 850. Il observe également une légère séquestration splénique et une destruction marquée des érythrocytes. Ces résultats sont confirmés par une étude similaire de AZEN (3). Ils peuvent être rapprochés des constatations de FREOUR (28) dans un cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique, où la survie des hématies est diminuée de moitié et où il existe une séquestration splénique.

Ainsi, plusieurs facteurs semblent pouvoir expliquer l'anémie dans le syndrome de GOODPASTURE.

- anémie par déperdition lors des hémorragies pulmonaires extériorisées.
- anémie par insuffisance rénale.
- anémie par déperdition intra-alvéolaire; le fer ainsi stocké dans les poumons apparait sous forme d'hémosidérose et ne peut plus être utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine.

2° - La leucocytose varie de 5000 globules blancs /mm^3 à 25.000 globules blancs/mm^3. Dans II cas d'hyperleucocytose, on observe une déviation à gauche de la formule d'Arneth. De plus, plusieurs auteurs ont noté une légère éosinophilie.

3° - L'étude de la coagulation est normale chez 36 malades, elle comprend le taux des plaquettes, le temps de saignement, le temps de coagulation, le taux de prothrombine.

VI - AUTRES SIGNES CLINIQUES ET PARACLINIQUES :

A - Signes cardio-vasculaires :

De nombreux auteurs ont signalé une cardiomégalie (CANFIELD (I3), BROCARD (I2), CROSNIER (I9), TUCHAIS (78), WARENBOURG (82)), visible soit radiologiquement, soit à l'autopsie, le poids de cet organe étant alors élevé. Il n'existe cependant aucun signe clinique ou électrique d'insuffisance cardiaque, ni de péricardite. Tout au plus note-t-on parfois un souffle systolique d'éjection le long du bord gauche du sternum, que l'on doit probablement mettre sur le compte de l'anémie (PROSKEY (60)).

Des altérations rétiniennes ont été également observées chez I2 malades (BLOOM (8), SALTZMAN (65), CRUICKSHANK (20), SHIRES (68), MORIN (54), Observation personnelle), à type d'hémorragies en flammèche, ou d'oedème de la papille.

B - Signes abdominaux :

25 % des malades présentent au début de leur maladie des nausées ou des vomissements. Mais beaucoup plus rarement observée, est la douleur abdominale violente telle que la présentait notre malade. Cependant MORIN (54) et LEEF FAGEKAS (45) ont constaté un tableau identique. Hépatomégalie et splénomégalie sont rares.

C - Signes cutanés et articulaires :

Des lésions cutanées très diverses ont été décrites par quelques auteurs. MORIN (54) observe un purpura nodulaire et des lésions nodulaires de la face dorsale du coude. CANFIELD (I3) signale des lésions maculo-papuleuses de la face et un purpura. BROCARD (I2) décrit des placards érythémateux et des vésicules au voisinage des articulations, et BLOOM (8) note un prurit intense accompagnant un urticaire. Toutes ces lésions semblent avoir été fugaces et l'histologie était de type inflammatoire. Ces lésions cutanées étaient parfois associées à des arthralgies (BROCARD (I2)).

D - Examens biologiques divers :

De nombreux autres examens biologiques ont été pratiqués au cours du Syndrome de GOODPASTURE, sans apporter d'éléments complémentaires

- le dosage des électrolytes sériques est généralement normal, excepté une hyperkaliémie en fin d'évolution.
- le taux global des protéïnes sériques est également normal, cependant leur étude par électrophorèse a montré dans de rares cas, une baisse de l'albumine sérique et une augmentation des $_2$ globulines.
- le taux des antistreptolysines est normal.
- la recherche des cellules L.E. est toujours restée négative ainsi que les biopsies musculaires et cutanées.
- le bilan hépatique est normal.
- l'urographie intra-veineuse lorsqu'elle est pratiquée est normale, excepté dans les stades avancés d'insuffisance rénale, où elle ne visualise pas les cavités excrétrices.

- les tentatives pour mettre en évidence un facteur viral ont échoué jusqu'à présent (BENOIT (5)).

En conclusion, cette étude clinique nous permet de dégager les traits essentiels du syndrome de GOODPASTURE.

Bien connu actuellement, ce syndrome affecte les adultes jeunes avec une forte prédominance dans le sexe masculin. Il est révélé dans 88 % des cas par des hémoptysies fréquemment accompagnées d'une dyspnée et plus rarement par une symptomatologie rénale.

Une fois constitué, il associe des hémoptysies récidivantes, une insuffisance rénale rapidement progressive et une anémie sévère qui témoigne également de l'hémorragie intra-alvéolaire.

Les examens paracliniques sont révélateurs : les radiographies pulmonaires montrent des images variables dont la tendance résolutive est très particulière en dehors des épisodes hémoptoïques.

La présence de macrophages hémosidériniques dans les crachats est le reflet de l'hémorragie intra-alvéolaire et de l'hémosidérose pulmonaire.

Protéïnurie, hématurie microscopique et élévation de l'urémie sont des critères quasi constants de la néphropathie glomérulaire.

Enfin, cette maladie rapidement évolutive a classiquement une issue invariablement fatale en quelques mois.

Cependant, nous verrons que des faits récents, tant dans le domaine de la pathogénie que dans celui de l'évolution et de la thérapeutique, laissent supposer que l'évolution est parfois plus favorable et que les chances de survie peuvent être plus grandes que ce qui avait été considéré auparavant.

-:-:-:-:-:-

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU SYNDROME DE GOODPASTURE

-:-

L'Anatomo-pathologie du Syndrome de GOODPASTURE a été particulièrement bien étudiée. C'est elle qui permet de différencier le Syndrome de GOODPASTURE, d'autres maladies d'étiologies diverses, associant une hémorragie pulmonaire et une glomérulo-néphrite, telles que peuvent le réaliser les collagénoses et en particulier la Panartérite et le Lupus érythémateux disséminé, la Granulomatose de Wegener, les pneumonies compliquées de néphrite et enfin les glomérulo-néphrites aigües avec congestion circulatoire et les pneumonies urémiques (PROSKEY (60)). Selon RUSBY et WILSON (64) les traits anatomiques essentiels de ce syndrome sont :

I°) l'absence de changement de structure manifeste dans les alvéoles ou les artères pulmonaires, susceptible d'expliquer l'hémoptysie.

2°) l'absence dans les autres organes de lésions artérielles caractéristiques de polyartérite.

3°) la présence d'une néphrite focale ou diffuse.

Ainsi, les lésions anatomiques constantes sont limitées aux poumons et aux reins (PROSKEY (60)).

I° - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES POUMONS :

A) - Examen macroscopique :

Les poumons sont habituellement très lourds, augmentés de volume, leur surface externe est marbrée par des zones hémorragiques, et leur surface de section montre une alternance de zones brunâtres, indurées, de zones rouge pourpre, et de zones d'apparence normale.

B) - Examen en microscopie optique :

Tous les auteurs décrivent une juxtaposition de rares zones normales ou oedémateuses, de territoires d'alvéolite hémorragique, et de territoires d'alvéolite macrophagique. La grande majorité d'entre eux observent également des modifications importantes des parois alvéolaires (CAULET (I4), BENOIT (5), CROSNIER (I9), DUNCAN (23), KRAUSS (4I), SALTZMAN (65), KROE (42), WARENBOURG (82).

I°) - L'alvéolite hémorragique : est caractérisée par la présence dans les alvéoles, d'amas d'hématies, qui obstruent et parfois distendent ces alvéoles. Si l'hémorragie est récente, les hématies ne sont pas altérées et les septa alvéolaires ne sont pas épaissis.

Il existe des zones d'alvéolite hémorragique plus anciennes, dans lesquelles les cellules alvéolaires se chargent d'Hémosidérine.

2°) - L'alvéolite macrophagique : la lumière alvéolaire est alors bourrée de macrophages contenant des mottes d'Hémosidérine (CAULET (I4)).

Ces deux lésions sont constantes même en l'absence d'extériorisation de l'hémoptysie (BROCARD (I2)), et ne sont que le reflet d'hémoptysies intra-parenchymateuses d'âge différent.

3°) - Modifications des parois alvéolaires : les parois alvéolaires sont le siège d'altérations variables. Tantôt elles apparaissent normales sans épaississement (PROSKEY (60), RUSBY cas 2 (64), STANTON cas 8 et 9 (73), CRUICKSHANK (20)). Ceci est observé lorsque les hémorragies sont récentes.
Tantôt les parois sont épaissies et si le processus est peu marqué, on observe simplement une augmentation du réseau réticulinique avec un épaississement des fibrilles, et une hyperplasie du réseau élastique avec un épaississement et une fragmentation des fibres élastiques (CAULET (I4), Observation personnelle). Mais on peut noter dans d'autres territoires, un épaississement important avec une fibrose notable, fusiforme, des septa alvéolaires (MAC GREGOR (5I), RUSBY (64), BENOIT (5), MARKOWITZ (53)). MAC GREGOR (5I) et RUSBY (64) considèrent que ces lésions sont secondaires à l'extravasation de sang et à leur produit de dégradation. Certains auteurs ont également observé et décrit

- des infiltrats lymphocytaires ou plasmocytaires, en foyers, dans les parois alvéolaires (KRAUSS (4I), KROE (42), DUNCAN (23)).
- une hyperplasie des cellules des parois alvéolaires (DUNCAN (23), PARKIN (56)), qui sont recouvertes d'une membrane hyaline (KROE (42), WARENBOURG (82)).
- une hémosidérose de la paroi alvéolaire (BROCARD (I2), KRAUSS (4I)).

Cependant, que cette atteinte des parois alvéolaires soit modérée ou importante, on n'observe jamais de lésions nécrotiques, excepté lors de pneumonie secondaire, et la rupture des septa alvéolaires, n'est signalée que par SOERGEL (72) et TUCHAIS (79).

4°) les Capillaires pulmonaires ne présentent pas de lésions de vascularité. Leur paroi peut également être le siège d'une surcharge ferrique (CAULET (I4)).

SOERGEL et SOMMERS (72) qui ont étudié II2 cas d'hémosidérose pulmonaire idiopathique et un cas de Syndrome de GOODPASTURE, insistent sur la découverte dans ce dernier cas,

"de lésions septales comprenant des fragmentations "dégénératives et une dissolution partielle de la "membrane basale des capillaires alvéolaires".

ce qui serait un point de différenciation morphologique du syndrome de GOODPASTURE avec l'Hémosidérose pulmonaire idiopathique. Cependant cette opinion est discutée par BROCHARD (I2) et TUCHAIS (79).

L'ensemble de ces lésions pulmonaires est significatif, mais non caractéristique. L'Importance de l'hémosidérose au niveau des alvéoles, des parois capillaires et parfois des ganglions lymphatiques et du système réticulo-endothélial, témoigne de l'ancienneté du processus (BROCARD (I2) et CAULET (I4)).

C) - Examen en microscopie électronique :

En I964, BOTTING (IO) pratique une biopsie pulmonaire chez un malade atteint d'un syndrome de GOODPASTURE, et trouve à l'étude en microscopie électronique, des altérations de la membrane basale des septa alvéolaires consistant en des zones focales marbrées par des dépôts de matériel dense, ressemblant à celui de la membrane basale.

D'autre part, il note un accroissement de la taille et du nombre des cellules épithéliales bordant la membrane alvéolo-capillaire, et la présence d'un grand nombre de macrophages contenant dans leur cytoplasme plusieurs types d'inclusions considérées comme résultat de la phagocytose. Les plus grandes de ces inclusions sont très osmiophiles et peuvent correspondre à des érythrocytes dégénérés. D'autres représentent des amas lipoprotéïniques et lipidiques, les plus petites sont des particules de ferritine.

Il n'observe aucune discontinuité de la paroi alvéolo-capillaire, et ne peut expliquer par cette étude, la migration des hématies dans les espaces alvéolaires.

II° - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES REINS :

Les découvertes macroscopiques et microscopiques varient selon la durée de l'évolution de la Néphrite.

A) - Examen macroscopique :

Lorsque l'évolution a été très rapide, les reins sont en général pâles, mous, augmentés de volume. Leur décapsulation est facile; ils pèsent chacun environ I80 gr à 250 gr et leur surface corticale est lisse, recouverte d'un piqueté hémorragique.

Lors d'une évolution plus lente, comme cela a été le cas dans notre observation, les reins sont petits pesant I20 gr à I50 gr; leur capsule est adhérente et leur surface est grenue (TUCHAIS (78)).

B) - Examen en microscopie optique :

L'examen microscopique des biopsies rénales et ultérieurement des coupes d'autopsie, permet de suivre les modifications séquentielles des lésions, et de décrire dans ces lésions plusieurs stades.

BENOIT (5), sur ses 9 cas personnels, a pratiqué chez 4 malades une ponction-biopsie rénale percutanée, et plus tard un examen autopsique. Chez un malade il a pratiqué deux ponction-biopsies rénales.

RUSBY et WILSON (64) ont étudié un cas où trois ponction-biopsies rénales avaient été pratiquées, ce qui leur permet d'établir une relation entre les différentes lésions observées.

CROSNIER (I9) rapporte également deux cas de biopsies rénales suivies d'autopsie chez des malades atteints d'un syndrome de GOODPASTURE.

Ces différentes études permettent de décrire avec précision les lésions rénales du syndrome de GOODPASTURE Ces lésions sont principalement glomérulaires. Le nombre de glomérules atteints est variable et tous les degrés d'atteinte glomérulaire peuvent coexister (SLONIN (7I), CROSNIER (I9), MORIN (54)).

Les lésions les plus précoces consistent en :

I°) - un dépot focal de matériel dense, éosinophile, à l'intérieur du floculus qui se rétracte. Seule une portion des anses capillaires est atteinte. Ce matériel est communément désigné par le terme de "nécrose fibrinoïde". Cependant BENOIT (5) juge ce terme inapproprié puisque ces masses brillantes éosinophiles denses rétractiles, ne sont pas colorées par le P.A.S.

2°) - une prolifération focale des cellules épithéliales de l'anse capillaire affectée, puis des cellules épithéliales de la touffe floculaire, ces cellules apparaissant turgescentes avec des noyaux volumineux très denses et un cytoplasme légèrement basophile (PROSKEY (60), TUCHAIS (79)). Plus rarement on note une prolifération des cellules endothéliales. BENOIT (5) ne l'a rencontrée dans aucun de ses 9 cas, mais elle est signalée par STANTON (73) et MAC GREGOR (5I).

CROSNIER (I9) considère ces lésions précoces de "glomérulite segmentaire nécrotique" comme caractéristiques des lésions observées dans le syndrome de GOODPASTURE.

Par la suite, le processus envahit progressivement le floculus, atteint un nombre croissant de glomérules; les touffes floculaires deviennent exsangues et l'on note :

I) une oblitération plus ou moins étendue des lobules glomérulaires par des dépôts hyalins,

2) la formation de croissants épithéliaux intracapsulaires et d'adhérences glomérulo-capsulaires,

3) un épaississement de la membrane basale lors de la coloration par le P.A.S.,

4) la présence d'infiltrats inflammatoires interstitiels particulièrement localisés autour des glomérules atteints. Cet infiltrat est le plus souvent lymphocytaire (TUCHAIS (79), PROSKEY (60), CROSNIER (I9), Observation personnelle), parfois plasmocytaire ou polynucléaire, éosinophile ou neutrophile (BENOIT (5)).

5) à ce stade, les tubules présentent une atrophie en certaines zones et parfois une dégénérescence hyaline (CAULET (I4)). Ils contiennent des cylindres hyalins et hématiques.

Ultérieurement, enfin, lors d'une évolution prolongée, les floculus évoluent vers la fibrose, se rétractant vers les pôles; on note une accentuation des croissants épithéliaux du fait de l'exhubérance de la prolifération (BENOIT (5)), des adhérences glomérulo-capsulaires plus évidentes, une transformation des infiltrats inflammatoires périglomérulaires en une fibrose périglomérulaire, l'apparition d'une fibrose interstitielle, et dans le cas 8 étudié par BENOIT (5), qui concerne un malade resté 6I jours sous dialyse, "le processus aboutissait à une conversion de la grande majorité "des glomérules, 90 % environ, en des nodules fibreux, "hyalinisés, ayant à leur périphérie une double couche "de cellules épithéliales rétractées".

Au total, il résulte de cette étude que :

I°) - les lésions varient avec le stade évolutif, comme le montre l'observation du cas 9 de BENOIT (5) et celle privilégiée de RUSBY et WILSON (64).

Ceux-ci ayant pratiqué trois ponction-biopsies rénales successives, observent à la première ponction-biopsie, 4 mois après le début de la maladie, l'atteinte de seulement 3 des I2 glomérules prelevés, à un stade de glomérulite proliférative et segmentaire, sans nécrose. Lors des ponction-biopsies suivantes, respectivement un et deux mois plus tard, l'atteinte était diffuse, le processus ayant envahi tous les glomérules, et sévère, la plupart des glomérules étant complètement hyalinisés.

2°) - les lésions précoces sont semblables à celles observées par RUSBY et WILSON (64) à la première ponction-biopsie, et par LEHMAN et CROSS (46), à l'autopsie de leur malade mort d'une hémoptysie foudroyante cinq semaines seulement après le début de la maladie. Ces derniers auteurs ont observé que macroscopiquement, les reins étaient sensiblement normaux et qu'au microscope les lésions apparaissaient limitées à des foyers de dégénérescences fibrinoïdes à l'intérieur des touffes, et de prolifération cellulaire de touffes de glomérules dispersées.

Ces lésions précoces sont donc des lésions focales modérées qui assez rapidement (quelques mois) deviennent diffuses, généralisées à tout le glomérule.

3°) - Il existe le plus souvent une juxtaposition des lésions à des stades évolutifs différents et "le petit nombre de glomérules prélevés par "la ponction-biopsie rénale, ne permet pas toujours "d'infirmer le diagnostic de syndrome de GOODPASTURE, "si dans la limite du prélèvement, on ne trouve pas "la lésion de glomérulite focale considérée comme ca-"ractéristique" TUCHAIS (79).

Cet aspect de glomérulite segmentaire est assez particulier et évocateur du syndrome de GOODPASTURE, s'il est associé à une hémosidérose pulmonaire, mais "il "n'est pas spécifique puisqu'il est rencontré réguliè-"rement dans les lésions rénales du Purpura rhumatoïde "de Schönlein Henoch et de l'endocardite d'Osler", MORIN (54).

Toutefois, dans le syndrome de Schönlein-Henoch, si la néphrite focale proliférative est habituelle,

"l'évolution vers une maladie rénale diffuse n'est pas "fréquente en contraste avec le syndrome de GOODPASTURE" BENOIT (5).

La différenciation anatomique du syndrome de GOODPASTURE avec les variétés de Panartérite noueuse consiste dans l'absence d'atteinte vasculaire caractéristique. Le lupus érythémateux disséminé entraîne également des lésions de glomérulonéphrite focale, mais les lésions consistent en une prolifération endocapillaire épaississant les parois de façon irrégulière, associée à des dépôts fibrinoïdes endomembraneux prédominant parfois au niveau de certaines anses, dont la paroi apparait épaissie, rigide, réfringente : aspect d'anse en "fil de fer" (BERGER (7)). Ces lésions caractéristiques ne sont jamais retrouvées dans le syndrome de GOODPASTURE.

C) - Examen en microscopie électronique :

DUNCAN (23) en 1965 étudie les lésions rénales au microscope électronique chez trois malades atteints d'un syndrome de GOODPASTURE. Il observe :

1) une prolifération et un gonflement des cellules endothéliales.

2) un épaississement de la membrane basale en rapport avec des dépôts de substance ressemblant à de la fibrine sur son versant endocapillaire.

3) des bandes de matière semblable à celle de la membrane basale, d'épaisseur irrégulière, de contour tortueux, qui semblent se détacher de la membrane basale, détruisant l'architecture normale des capillaires.

4) des modifications des cellules épithéliales avec une hypertrophie cytoplasmatique, de nombreuses inclusions de ferritine, une disparition fréquente de pédicelles.

Il observe également dans 2 cas (cas I et 5) la destruction de la structure nucléaire et cytoplasmique, en association avec la présence de nombreuses particules denses de taille uniforme (IOO Å) distinctes des particules de ribonucléoprotéïnes en taille et en densité, et admet l'hypothèse, toutefois sans preuve formelle, que ces particules représentent des agrégats viraux.

L'ensemble de ces altérations est comparable à celles qui ont été décrites par KIEMMELSTIEL (62) dans une étude par le microscope électronique, des glomérulonéphrites subaigües et chroniques, en dehors de la présence des particules denses assimilées à des agrégats viraux, et de la plus grande quantité de dépôt de substance ressemblant à la fibrine, sur le versant endocapillaire de la membrane basale (PROSKEY (60)).

Du fait de l'intégrité de l'endothélium capillaire pulmonaire et rénal, BOTTING (IO) pense que l'altération de la membrane basale constitue la lésion commune aux poumons et aux reins dans le syndrome de GOODPASTURE.

III° - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DES AUTRES ORGANES :

Cette étude ne donne que peu de résultats, les lésions anatomiques constantes étant limitées aux poumons et aux reins.

Cependant on retrouve,

I° - une cardiomégalie fréquente, le poids du coeur variant de 300 à 580 gr, mais sans lésions myocardiques notables.

2° - parfois des lésions pulmonaires associées de Tuberculose ancienne (décrites dans 5 observations) et de Silicose (décrites dans 3 observations).

Il n'y a pas d'anomalies de la vascularisation systématique, ni du parenchyme hépatique ou splénique.

Seul CAULET (I4) signale une hyperplasie diffuse de la pulpe rouge splénique et dans quelques corpuscules de Malpighi, un petit foyer de nécrose, entouré d'une réaction histiocytaire de type épithélioïde. Des infiltrats lymphocytaires et plasmacytaires de la thyroïde, ont été observés par SOERGEL (72).

-:-:-:-:-:-

ETUDE IMMUNOLOGIQUE DU SYNDROME DE GOODPASTURE

-:-

Depuis le début de ce siècle, des auteurs tels que LINDEMANN, PEARCE et VON PIRQUET (50) avaient essayé de montrer que des mécanismes immunologiques pouvaient être à l'origine de néphropathies glomérulaires humaines (PETROVER (58)).

Dans le cadre du Syndrome de GOODPASTURE, les études immunologiques ont été stimulées par les nombreux travaux expérimentaux qui ont mis en évidence la parenté antigénique du poumon et du rein.

Une étape fondamentale a été franchie aujourd'hui par la découverte de dépôts d'immunoglobulines localisés aux poumons et aux reins, lors des études par immunofluorescence.

Depuis I964, ces études ont été pratiquées chez I4 malades.

Ces I4 malades ont eu une étude immuno-histologique rénale par la technique des anticorps fluorescents. Seulement IO d'entre eux ont également eu une étude immuno-histologique pulmonaire.

LERNER (47 et KOFFLER (39) ont de plus travaillé sur les immunoglobulines éluées à partir du rein.

Enfin KOFFLER (40) seul a extrait les immunoglobulines à partir du poumon.

Auteurs		Nombre de cas	Etude pulmonaire	Etude Rénale
CHEER (66)	I964	2	2	2
TURGILL (76)	I965	I	I	I
UNCAN (23)	I965	3	I	3
ERNER (47)	I967	2	-	2
ROE (42)	I968	I	I	I
ARKOWITZ (53)	I968	I	I	I
UCHAIS (79)	I969	I	I	I
RAUSS (4I)	I969	I	I	I
EIRNE (6)	I969	I	I	I
OFFLER (39)	I969	I	I	I

Ces études sont encore trop peu nombreuses pour que l'on puisse en tirer un enseignement définitif, mais elles n'en présentaient pas moins un intérêt pathogénique remarquable.

I - ETUDES EXPERIMENTALES - PARENTE ANTIGENIQUE DU POUMON ET DU REIN.

Evoquée par CHIKAMITSU (I6), la communauté antigénique du poumon et du rein est confirmée par EISEN et SHERMAN (25) en I950.

Ils apportent la preuve qu'un sérum antipoumon se fixe à la fois dans le poumon et dans le rein, suivant les mêmes modalités et avec les mêmes propriétés qu'un sérum antirein (TUCHAIS (79)).

- TAMANOI (77) en I960 montre également que les sérums antipoumon et antirein sont similaires, le sérum antipoumon ayant à la fois une activité pneumotoxique et néphrotoxique. De plus il note que les anticorps à localisation pulmonaire des deux sérums antipoumon et antirein se fixent au même endroit dans les septa des parois alvéolaires.

- DE OLIVEIRA et LAUS FILHO (55) en I962 étudient la pneumotoxicité et la néphrotoxicité d'un sérum antiplacenta de rat, et ils pensent qu'elles sont reliées de façon si stricte qu'elles pourraient n'être que "l'expression différente d'un même facteur", c'est à dire qu' "un seul anticorps serait responsable à la fois de la néphrite et de la pneumopathie". Ils n'apportent pas de preuve formelle à cette hypothèse, pas plus qu' "il n'y a de preuve pour soutenir la coexistence dans les sérums néphrotoxiques, de deux facteurs, l'un responsable de néphrite et l'autre de pneumopathie".

- En I963, STEBLAY (74) confirme ces hypothèses à partir de l'étude des néphrites induites chez le mouton par l'injection de membrane basale glomérulaire, puis de membrane basale pulmonaire hétérologue. Il n'obtient pas de néphrites similaires en injectant des membranes basale d'autres organes tels que le coeur, le placenta, la parotide, la synoviale. Ces néphrites montrent lors d'une étude par des anticorps fluorescents, une immunofluorescence intense de la membrane basale glomérulaire, due à la présence d'<u>Anticorps anti membrane basale glomérulaire</u>, lesquels sont élués à partir des reins de mouton et peuvent se <u>fixer in</u>

vitro sur des membranes basales glomérulaires et alvéolaires du mouton et de l'homme.
Ceci prouve donc l'existence d'une antigénicité croisée entre ces deux tissus glomérulaires et alvéolaires.

- Enfin les découvertes de LERNER, GLASSOCK et DIXON (47) en 1967, en pathologie humaine et notamment dans le Syndrome de GOODPASTURE, confirment l'ensemble de ces travaux expérimentaux. Ils apportent la preuve de l'existence et du rôle de ces anticorps anti membrane basale, en les titrant dans le sérum (anticorps antimembrane basale circulante), en les détectant sur les membranes basales, en les faisant réagir in vitro avec des membranes basales de reins normaux et enfin en les fixant in vivo sur les membranes basales de reins de singe, obtenant ainsi un transfert passif de la maladie (PETROVER (58)).

II - ETUDE IMMUNO-HISTOLOGIQUE RENALE :

Les techniques utilisées dans ces études pour la fixation des tissus, la préparation des anticorps utilisés, le marquage à la fluorescéïne, ont été abondamment décrites, notamment par COONS et KAPLAN (18), PILLOT (59), TUCHAIS (79), KOFFLER (40).

ANTOINE (2) a insisté sur les causes d'immunofluorescence non spécifique et proposé également des modifications.

Dans tous les cas publiés et quelle que soit la technique utilisée, la fluorescence est frappante par son intensité et sa diffusion à tous les glomérules.

Le contact des coupes avec un antisérum IgG fluorescent, provoque toujours une fluorescence intense et régulière des glomérules; l'antisérum B_IC globuline, fluorescent, provoque également une fluorescence spécifique, mais moins intense, alors que les antisérums IgA et IgM ne provoquent qu'une

fluorescence non spécifique, très modérée, irrégulière (BEIRNE (6), LERNER (47), KOFFLER (40), MARKOWITZ (53)). SCHEER et GROSSMAN (66) ont les premiers démontré l'existence d'une distribution linéaire ininterrompue de l'anticorps anti-gamma-globuline le long de la membrane basale glomérulaire, soulignant les anses capillaires du glomérule. De même DUNCAN (23) a noté chez ses trois malades la présence de dépôts linéaires de gamma-globuline 75, et chez seulement l'un de ses malades, la présence de B_IC globuline sur la membrane basale glomérulaire.

Cette fluorescence par les antisérums IgG et B_IC globuline peut être rendue moins visible, lorsqu'il y a présence de fibrose ou formation de croissant.

Elle peut également colorer la capsule de Bowman et de façon disséminée, la paroi des tubes proximaux (KOFFLER (40), TUCHAIS (79)). Le contact des coupes avec un antisérum fibrinogène humain provoque une fluorescence des zones de sclérose glomérulaire, révélant la présence de fibrinogène qui correspond au matériel fibrinoïde observé en microscopie optique (KROE (42)).

III - ETUDE IMMUNO-HISTOLOGIQUE PULMONAIRE :

Cette étude n'a été pratiquée que dans IO cas; et 4 fois elle n'a montré aucun dépôt fluorescent de gamma et de B_IC globuline (SCHEER (66), DUNCAN (23), TUCHAIS (79)).

Cependant, dès I965 STURGILL (76) révélait une localisation de gamma globulines le long des septa alvéolaires, quoique l'épaisseur de ses coupes (8) ne lui permit pas une description très fine (MARKOWITZ (53)).

Depuis, MARKOWITZ (53), KRAUSS (4I), KROE (42)

KOFFLER (40) et BEIRNE (6) ont observé un fin dépôt linéaire de gamma-globulines et de complément le long de la face externe des parois alvéolaires adjacentes à la lumière alvéolaire.

On retrouve également des gamma-M et gamma-A globulines, mais seulement à l'état de traces (KOFFLER (40), BEIRNE (6)).

Ces auteurs notent l'absence de fibrinogène dans les septa alvéolaires et leur présence en grande quantité dans la lumière alvéolaire, surtout dans les zones d'hémorragie organisée, et dans celles qui présentent des membranes hyalines (KROE (42), KOFFLER (49), BEIRNE (6)).

Les dépôts de gamma-globulines ne sont pas uniformes, mais ils sont observés en une distribution linéaire dans de petits groupes d'alvéoles, plus souvent dans les zones hémorragiques (KOFFLER (40)). Ils sont absents dans les zones de fibrose interstitielle, (KROE (42)). MARKOWITZ (53) et BEIRNE (6) notent une fluorescence étendue du tissu pulmonaire non seulement avec les antisérums IgG mais aussi avec l'antisérum B_IC globuline, quoique à un degré moindre. L'ensemble de ces réactions peut être inhibé lors des études immunohistologiques pulmonaires et rénales, par un traitement antérieur des coupes, avec des antisérums déterminés, non conjugués à la fluorescéïne, ce qui confirme la spécificité de ces découvertes.

IV - ETUDE DES ELUATS DE REIN ET DE POUMON :

Stimulés par les expérimentations animales de STEBLAY (74) que nous avons déjà signalées, LERNER, GLASSOCK et DIXON (47) font une étude des éluats de I3 reins obtenus par Néphrectomie.

La répartition des diagnostics anatomo-cliniques, est la suivante :

- 7 glomérulo-néphrite chronique active
- I glomérulo-néphrite subaigüe
- I pyélo-néphrite chronique
- 2 syndrome de GOODPASTURE
- I rein normal.

Neuf de ces reins montraient avant l'élution, lors d'une étude par immunofluorescence, la présence d'IgG et de B_IC globuline dans les glomérules, et quatre de ces neuf reins montraient des dépôts linéaires d'IgG et B_IC globuline le long des parois des capillaires glomérulaires, tels que nous les avions déjà décrits. LERNER et ses collègues (47) montrent que ces quatre éluats qui correspondaient à des reins atteints de Syndrome de GOODPASTURE (2), de glomérulo-néphrite subaigüe (I), et de glomérulo-néphrite active (I), se fixent fortement in vitro sur les coupes de rein humain normal, et ils observent une localisation linéaire de la globuline éluée, le long de la membrane basale glomérulaire, dans une étude à l'immunofluorescence.

Ces éluats se fixent également sur des coupes de rein de différents animaux, mais ne se fixent pas sur des coupes de coeur, foie, poumon humain.

Ils étudient enfin le pouvoir pathogénique de ces globulines éluées, in vivo, par injection à un singe, et celui-ci développe une glomérulo-néphrite. L'évolution chez le singe de cette maladie transférée passivement, aboutit à la mort par anurie et hyperazotémie. L'examen immunologique des reins de ces singes, montre l'existence d'un dépôt linéaire d'IgG le long des parois des capillaires glomérulaires.

En 1969 KOFFLER (40) reprend ces mêmes études immunologiques, dans un cas de syndrome de GOODPASTURE, examinant à la fois les réactions produites par des éluats de poumon et de rein. "Les membranes basales glomérulaires de rein humain et de singe rhésus, réagissaient avec les éluats de rein et de poumon". "Les membranes basales du septum alvéolaire étaient également colorées avec les deux éluats de rein et de poumon". "Les membranes basales d'autres organes que le rein et le poumon ne réagissaient avec aucun des deux éluats".

Au total, l'ensemble de ces études immunologiques montre :

1° - que tous les auteurs retrouvent des dépôts linéaires de gamma-globulines le long de la membrane basale glomérulaire, chez les sujets atteints d'un syndrome de GOODPASTURE.

2° - que des dépôts identiques ont été localisés le long des septa alvéolaires, mais d'intensité plus modérée. De plus, cette localisation n'est pas observée de façon constante, peut être du fait "du faible pouvoir immunogène du poumon qui est un terrain peu propice à l'immunofluorescence", TUCHAIS (79).

3° - l'étude de deux éluats de reins atteints d'un syndrome de GOODPASTURE, montre l'existence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire, réagissant in vitro et in vivo avec la membrane basale de reins normaux.

4° - l'étude d'un éluat de poumon et d'un éluat de rein montre l'existence d'anticorps anti-membrane basale qui réagissent de façon croisée avec les membranes basales glomérulaires

et alvéolaires, ce qui suggère la présence d'un déterminant antigénique commun dans ces tissus (BEIRNE (6)).

Ainsi, le support immunologique du syndrome de GOODPASTURE semble incontestable, mais il reste à démontrer son rôle primitif ou secondaire dans la génèse de la maladie, et également la nature de l'agent immunogène responsable de la production de ces anticorps.

-:-:-:-:-:-

CADRE NOSOLOGIQUE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

BENOIT (5) en I964, définit le syndrome de GOODPASTURE comme "une entité clinique et pathologique distincte", et notre étude laisse effectivement penser qu'il s'agit bien d'une maladie autonome, qui doit être différenciée des autres syndromes pneumo-néphritiques individualisés par LARCAN (44).

Cependant le tableau clinique, anatomique et immunologique du syndrome de GOODPASTURE présente "une originalité telle qu'il semble difficile de le confondre avec toute autre incidence pathologique, après un bilan approfondi" (TUCHAIS (79)).

I° - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le Syndrome de GOODPASTURE doit être différencié des autres affections qui associent une hémorragie pulmonaire et une néphrite.

Nous étudierons successivement :

I) les manifestations pulmonaires oedémateuses des glomérulo-néphrites avec insuffisance cardiaque congestive.

2) les pneumonies urémiques telles qu'elles ont été décrites par BOUTIN (II).

3) les pneumonies virales ou bactériennes compliquées de néphrite.

4) les collagénoses pouvant associer une atteinte rénale et pulmonaire.

5) le syndrome de Wegener.

6) le purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch, et enfin

7) les hémosidéroses pulmonaires.

A - Manifestations pulmonaires oedémateuses des glomérulo-néphrites aigües avec insuffisance cardiaque congestive.

L'hémoptysie peut éventuellement être un symptôme précoce de ces manifestations pulmonaires oedémateuses des glomérulo-néphrites aigües, résultant de l'hypertension artérielle sévère et de l'insuffisance ventriculaire gauche consécutive. Cependant, les antécédents d'infection streptococcique, l'apparition précoce d'une hypertension artérielle, d'oedèmes souvent généralisés, d'altérations rétiniennes, la présence de nombreux cylindres hématiques dans les urines, l'existence d'une insuffisance cardiaque gauche décompensée, l'évolution généralement favorable avec guérison complète, les lésions anatomiques glomérulaires, diffuses et uniformes, différencient très nettement ces glomérulo-néphrites aigües responsables d'hémoptysie, d'avec le Syndrome de GOODPASTURE.

B - Pneumopathie urémique :

Devant l'association des manifestations pulmonaires et rénales, il faut envisager le diagnostic de Pneumopathie urémique, telle que l'a individualisée BOUTIN (II), car elle peut évoquer cliniquement un Syndrome de GOODPASTURE lors de l'insuffisance rénale avancée.

Il s'agit de malades atteints de néphrite aigüe ou chronique, hyperazotémique, qui présentent des signes fonctionnels pulmonaires importants, comprenant une dyspnée siné moteria, une cyanose frappante, une expectoration rare, difficile, parfois hémoptoïque.

Les images radiologiques typiques, en l'absence d'insuffisance ventriculaire gauche, sont très particulières, denses, péri-hilaires, en "aile de papillon", mais elles sont souvent associées à des images de poumon cardiaque lors d'oedème subaigü du poumon par insuffisance ventriculaire gauche, avec un élargissement de l'ombre cardiaque et des épanchements pleuraux (BOUTIN (II)).

L'évolution est grave, parallèle aux poussées d'insuffisance cardiaque (LARCAN (44)).

Enfin, l'examen anatomo-pathologique est très caractéristique et différencie en définitive cette affection du Syndrome de GOODPASTURE. Il montre une alvéolite oedémateuse et congestive, constituée plus spécialement d'un "oedème solide" qui est en fait un important exsudat fibrineux riche en protéïnes, et de nombreuses membranes hyalines accolées à la paroi alvéolaire, avec une hyperplasie des fibres collagènes et des cellules épithéliales (CAULET (I4), LARCAN (44), LESKO (48)).

Il n'y a pas d'alvéolite hémorragique ou macrophagique; les lésions rénales sont celles de la maladie susceptible d'aboutir à la glomérulonéphrite hypertensive responsable des lésions pulmonaires.

C - <u>Pneumonies virales ou bactériennes compliquées de néphrite</u> :

Comme cela a pu être le cas du rapport initial de GOODPASTURE (3I) (PROSKEY (60)). Dans ces cas, la courte durée des symptômes, la fièvre, l'hyperleucocytose importante, le résultat des cultures, les examens radiologiques, mettent en évidence l'infection pulmonaire responsable.

D - Les Collagénoses :

Le lupus érythémateux disséminé et plus encore la Panartérite noueuse, sont des maladies de système qui peuvent conjuguer l'atteinte de deux organes tels que le rein et le poumon.

Le Lupus érythémateux disséminé comporte fréquemment des manifestations pleuro-pulmonaires (40 % des cas) peu caractéristiques, comprenant une toux, une expectroation rarement hémoptoïque, des images radiologiques très variables, qu'il s'agisse d'infiltrat parenchymateux labile, de condensations nodulaires disséminées ou d'épanchement pleural. Dans 50 % des cas environ, on observe une atteinte rénale qui régle le pronostic de la maladie. Toutefois, il est rare que cette affection limite ses manifestations aux poumons et aux reins. On connait le polymorphisme extrême du lupus érythémateux qui peut associer à des degrés divers, fièvre, lésions cutanées, lésions neurologiques, arthrite, thrombo-phlébite, etc.....

Le diagnostic de lupus est le plus souvent affirmé par la mise en évidence dans le sang de cellules de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires.

La Panartérite noueuse peut également réaliser un tableau clinique identique à celui du syndrome de GOODPASTURE et les liens qui unissent les deux syndromes ont été discutés par la plupart des auteurs, certains les confondant en une seule affection (PARKIN (56), HEPTINSTALL (34), STANTON (73), CRUICKSHANK (20)).

Cliniquement, l'atteinte rénale dans la panartérite est très fréquente (80 % des cas) et peut revêtir tous les types de glomérulopathies, alors que les manifestations pulmonaires sont plus rares (30 % des cas) à type d'asthme, de bronchite, de pneumonie, d'hémoptysie rarement abondante.

En réalité, seule l'étude histologique permet de séparer nettement le Syndrome de GOODPASTURE de ces maladies de système, les lésions artérielles diffuses, portant sur les trois tuniques de la paroi artériolaire, si caractéristique de la panartérite noueuse, faisant totalement défaut dans le Syndrome de GOODPASTURE (WAREMBOURG (82)).

E - Le Syndrome de Wegener :

apparenté aux collagénoses, est une granulomatose d'étiologie inconnue, d'allure progressive, localisée le plus souvent aux voies respiratoires supérieures. Les manifestations pulmonaires et rénales dominent fréquemment le tableau clinique (LARCAN (44)), associant hémoptysie, dyspnée, hématurie microscopique, cylindrurie, protéïnurie et insuffisance rénale progressive. Cependant, chez les trois quarts des malades, on découvre une atteinte naso-pharyngée avec rhinorrhée et sinusite purulente précoce. De plus, les lésions anatomiques sont celles d'une angéïte nécrosante disséminée, avec glomérulonéphrite focale et granulome nécrosant de la cloison, ce qui distingue formellement cette maladie du Syndrome de GOODPASTURE.

F - Le Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch :

La survenue possible de manifestations purpuriques et arthralgiques au cours du Syndrome de GOODPASTURE, a incité RUSBY et WILSON (64) à rapprocher ce dernier du purpura rhumatoïde de l'enfant, malgré les nombreuses divergences cliniques et évolutives.

Cette affection est compliquée dans 35 % des cas environ, par une néphropathie avec hématurie, protéïnurie, lésions anatomiques de glomérulite focale et segmentaire (SLAMA (70), VERNIER (80)).

En outre, ZOLLINGER (84) a découvert chez un enfant atteint de Purpura de Schönlein-Henoch, des hémorragies intra-pulmonaires et une hémosidérose.

Toutefois, à part quelques exceptions qui pourraient effectivement constituer des formes intermédiaires, la symptomatologie clinique est très différente; le syndrome de GOODPASTURE est une maladie de l'adulte, et l'on a vu la rareté des manifestations arthralgiques et purpuriques qui, lorsqu'elles ont été décrites, étaient fugaces, d'histologie banale de type inflammatoire.

G - Les Hémosidéroses pulmonaires :

Les Hémosidéroses secondaires ne sont pas associées à des signes rénaux et peuvent facilement être rattachées à leur cause, qu'elle soit broncho-pulmonaire (processus inflammatoire lors des pneumopathies, bronchite chronique, asbestose) ou cardio-vasculaire (rétrécissement mitral).

Il est par contre difficile de différencier l'Hémosidérose observée dans le Syndrome de GOODPASTURE et l'Hémosidérose pulmonaire idiopathique, et certains auteurs considèrent ces deux affections comme des manifestations différentes d'un même processus pathologique (CANFIELD (I3), RUSBY (64), MAC GREGOR (5I)).

L'hémosidérose pulmonaire idiopathique décrite par CEELEN (I5) puis par SOERGEL et SOMMERS (72) et récemment par DUPONT et GOSSELIN (24) survient principalement chez l'enfant, bien que 2I observations sur les I08 étudiées par SOERGEL (72) concernent des adultes.

La symptomatologie pulmonaire, les examens radiologiques, l'examen anatomo-pathologique pulmonaire, sont en tout point comparables à ce que l'on observe dans le Syndrome de GOODPASTURE.

Seuls SOERGEL et SOMMERS (72) opposent les lésions anatomiques pulmonaires de ces deux syndromes, décrivant l'intégrité de la membrane basale dans l'hémosidérose pulmonaire idiopathique, et sa dégénérescence dans l'hémosidérose pulmonaire du Syndrome de GOODPASTURE

L'évolution générale de l'hémosidérose pulmonaire est beaucoup plus longue, pouvant s'échelonner sur plusieurs années, et le pronostic est bien moins péjoratif puisque 2/3 des sujets guérissent avec ou sans séquelles pulmonaires, et que seulement I/3 des malades meurt d'insuffisance respiratoire.

Classiquement, l'hémosidérose pulmonaire idiopathique ne s'accompagne pas d'atteinte rénale, cependant des biopsies rénales effectuées par CEELEN (I5) et SOERGEL (72) ont révélé chez certains enfants une atteinte rénale proche de celle du Syndrome de GOODPASTURE.

Ainsi, les oppositions cliniques et évolutives de ces deux syndromes ne sont peut être qu'apparentes comme le soulignent DUPONT et GOSSELIN (24), WARENBOURG (82), RUSBY et WILSON (64).

II° - PHYSIO-PATHOLOGIE :

Le mécanisme des hémorragies pulmonaires intra-alvéolaires demeure inconnu, quoique de nombreuses hypothèses aient pu être formulées. Certains auteurs pensent qu'elles seraient dues à une hypertension artérielle pulmonaire, mais les cathétérismes réalisés infirment parfois cette hypothèse (DUPONT (24), SOERGEL (72)).

SOERGEL et SOMMERS (72) pensent qu'il y aurait une anomalie congénitale de l'épithélium alvéolaire favorisant la hernie intra-alvéolaire des capillaires et leur rupture,

mais ni la microscopie optique, ni la microscopie électronique n'ont permis jusqu'à présent d'observer de tels aspects.

Bon nombre d'auteurs pensent que les hémorragies pulmonaires seraient directement liées à une anomalie congénitale de la charpente élastique, et DUPONT et GOSSELIN (24) ont observé en microscopie électronique des lésions variées, mais qui ne sont pas spécifiques, car ils les rencontrent dans toute pneumonie réticulée.

Ils retrouvent également fréquemment des altérations des membranes basales qui leur paraissent peu significatives.

III° - PATHOGENIE DU SYNDROME DE GOODPASTURE :

L'association des lésions rénales et pulmonaires, en apparence primitives, suggère une pathogénie commune, lorsque l'on connait la parenté immunologique du poumon et du rein.

La pathogénie immunologique est actuellement la plus raisonnable et repose sur un ensemble d'études expérimentales et d'observations immuno-histologiques que nous avons déjà présentées.

L'existence d'une immuno-fluorescence rénale et pulmonaire permet d'affirmer la présence d'immuno-globulines dans ces deux structures. La membrane basale semble être le support de ces dépôts d'immuno-globulines et serait donc le siège d'un conflit antigène-anticorps sans que l'on puisse affirmer que ce conflit soit primitif ou secondaire.

Il est significatif que l'on retrouve ces dépôts linéaires d'immuno-globulines

- dans tous les cas de Syndrome de GOODPASTURE ainsi étudié,

- dans seulement 50 % des autres glomérulites aigües,
- dans une faible proportion des glomérulites membraneuses,
- jamais dans les glomérulonéphrites streptococciques et lupiques (LERNER (47)).

KOFFLER (40), après avoir observé que des anticorps élués du poumon et du rein d'un malade atteint d'un Syndrome de GOODPASTURE, réagissent à la fois avec les membranes basales alvéolaires et glomérulaires, suggère que ces anticorps anti-membrane basale ont des déterminants antigéniques similaires, lesquels sont à l'origine des lésions des deux structures pulmonaires et rénales. On peut à la suite de ces découvertes, penser raisonnablement, que les lésions rénales et pulmonaires ont une étiologie commune et qu'elles sont la conséquence de la combinaison d'anticorps avec les agents déterminants, au niveau de la membrane basale.

L'origine des agents immunogènes n'est pas encore clairement définie et dans ce domaine, nous ne pouvons que formuler des hypothèses.

I) - LERNER (47) pense que la présence dans les urines normales d'antigènes provenant de la membrane basale, est susceptible de jouer un rôle important :

"La découverte récente d'antigènes provenant de la "membrane basale glomérulaire, dans les urines normales "humaines ou animales, et la démonstration du pouvoir "néphritogène de cet antigène quand il est injecté aux "animaux chez lesquels il a été obtenu, suggère que de "tels antigènes urinaires pourraient être immunogènes "dans la néphrite humaine. Si l'urine normale et vrai-"semblablement le filtrat glomérulaire contiennent des "antigènes M.B.G., potentiellement néphritogènes pour "leur hôte, toute réduction anormale du filtrat pour-

"rait exposer les lymphocytes aux antigènes possédant "un potentiel néphritogène. Dans un tel cas, la pré-"sence d'agents infectieux ou d'autres matériels exogè-"nes pourraient avoir un effet adjuvant. De surcroît "la constatation que la quantité et la variété de ces "antigènes augmentent pendant la phase active de la "glomérulo-néphrite, rend possible un éventuel stimu-"lus néphritogène auto-stimulé".

2) - MARKOWITZ (53) propose également deux hypothèses :

- La première suggère l'existence d'un antigène viral ou bactérien possédant une réactivité croisée avec la membrane basale glomérulaire ou alvéolaire, qui induirait la formation d'anticorps.

  BENOIT (5) et DUNCAN (23) avaient déjà émis l'hypothèse d'une origine virale. BENOIT (5) avait remarqué que de nombreux malades (20 % environ) présentaient un épisode vraisemblablement viral avant le début de la symptomatologie hémoptoïque ou rénale, soit des voies respiratoires supérieures, soit des voies gastro-intestinales. De plus, le premier cas rapporté par GOODPASTURE a été décrit durant une épidémie grippale et de nombreux autres cas ont été décrits en 1957 et 1958, années de pandémie grippale (BENOIT (5)).

  Toutefois, aucune élévation du taux des anticorps n'a été démontrée et aucun virus n'a été encore isolé.

  Seul DUNCAN (23) pense avoir observé au microscope électronique des particules de type viral dans les cellules rénales de deux malades, mais cette découverte n'a pas été confirmée par des études ultérieures.

- La deuxième hypothèse de MARKOWITZ (53) met en cause une atteinte primitive, non immunologique, de la membrane basale. Celle-ci dénaturée deviendrait alors antigénique, induisant la production d'anticorps, et ceux-ci ayant une activité à la fois pneumotoxique et néphrotoxique, seraient à l'origine des lésions pulmonaires et rénales observées dans ce Syndrome.

Ces hypothèses sont vraisemblablement en partie erronnées, et il faut attendre le développement des recherches immuno-pathologiques pour préciser l'enchaînement des phénomènes pathologiques complexes du Syndrome de GOODPASTURE.

-:-:-:-:-:-

EVOLUTION ET THERAPEUTIQUE

-:-

Jusque récemment, une caractéristique essentielle du Syndrome de GOODPASTURE, était son issue rapidement fatale dans un tableau d'insuffisance rénale sévère avec oligo-anurie, ou de défaillance respiratoire avec hémoptysies suffocantes.

En I964, BENOIT (5), dans une revue portant sur 52 cas, ne compte que deux malades en survie depuis plus de 3 ans. La survie moyenne des 50 malades restants était de 3 mois I/2, et 27 d'entre eux étaient morts d'hémoptysie après 2 mois I/2 de ma-maladie en moyenne, alors que les 23 autres malades étaient morts d'insuffisance rénale après 5 mois I/2 d'évolution en moyenne.

PROSKEY (60) dans une revue plus récente, modifie le profil évolutif très péjoratif de ce syndrome. Sur 56 malades, I3 étaient encore en vie au moment de sa publication, soit plus de 25 % des malades. La durée de vie moyenne de ces sujets était déjà supérieure à 2I mois. D'autre part, chez les 43 malades décédés, la moyenne durée de l'évolution était de IO mois. Cet auteur constate que la mort survient à peu près aussi souvent par insuffisance rénale (20 malades) que par insuffisance respiratoire (23 malades).

Dans notre étude portant sur 27 malades, nous ne ferons que remarquer que 8 sont encore en vie. Des statistiques plus poussées, nous semblent devoir être faussées par le petit

nombre de malades et surtout par la difficulté que nous avons éprouvée à préciser le début réel de la maladie dans de nombreuses observations. D'autre part, trois malades avaient une évolution fulminante de 3 - 4 et 7 jours (SLONIN cas 2 (7I), LIE (49) et SCHMIDT (67)).

Toutefois ces chiffres laissent supposer que les chances de survie peuvent être plus grandes et l'évolution clinique plus lente qu'il n'était classique de l'écrire.

Certains auteurs ont rapporté quelques cas de rémission spontanée (SCHEER (66), PASTERNACK (57)), et d'autres ont noté des évolutions spontanément lentes (RUSBY (64)).

Ces observations, cependant exceptionnelles, font porter un doute sur la signification réelle des résultats obtenus avec les différentes thérapeutiques qui ont "provoqué" des rémissions (RATTS (62)).

Néanmoins, il est particulièrement intéressant d'étudier ces cas qui avec ou sans traitement, sont susceptibles de rémissions, pour une meilleure compréhension de l'évolution pathologique, et du retour à la fonction normale (KROE (42)).

L'étude anatomo-pathologique de biopsies successives (RUSBY (64), BENOIT (5)) montre que l'atteinte glomérulaire est localisée, en début d'évolution, mais que dans les cas mortels, elle devient rapidement diffuse à tous les glomérules. Des cas de rémissions correspondent également à des lésions de glomérulite proliférative, segmentaire (WALKER et JOEKES (8I)), (HEALE cas I (33)), alors que des cas d'évolution sévère rapidement fatale, montraient lors de biopsie, une glomérulite diffuse (HEALE cas 2 (33)).

L'essentiel de la thérapeutique demeure symptomatique Cependant récemment, une thérapeutique à visée pathogénique a été utilisée permettant de nouveaux espoirs.

A - THERAPEUTIQUE SYMPTOMATIQUE :

I) - L'Anémie aigüe doit être corrigée par de petites transfusions répétées ou par des globules déplasmatisés, selon l'état hydrique et ionique du malade. Dans les autres cas, la thérapeutique martiale par voie orale peut être indiquée.

2) - Les Manifestations pulmonaires avec syndrome restrictif et troubles de l'hématose doivent être traités par la méthode de respiration à pression positive intermittente recommandée par RATTS (62) et TUCHAIS (79). Ils obtenaient une réduction du shunt droit-gauche de la petite circulation de 6 % à 2 %, une augmentation de la capacité vitale et une clarification des poumons.

Selon le degré des troubles de l'hématose, l'oxygénothérapie peut être nécessaire. Certains auteurs ont dû recourir à la trachéotomie ou à l'intubation (MARKOWITZ (53), BENOIT (5), HEALE (33)) devant l'importance des troubles respiratoires.

3) - L'insuffisance rénale rapidement évolutive, nécessite toujours un régime hypoprotidique et une restriction hydrique. De plus, elle est souvent justiciable de dialyse péritonéale dans sa phase aigüe, ou dans l'attente d'autres thérapeutiques (MADDOCK (52), MARKOWITZ (53), HEALE cas 2 (33), SLONIN (7I), KRAUSS (4I)).

B - THERAPEUTIQUE A VISEE PATHOGENIQUE :

I) - La Corticothérapie est très controversée, de nombreux auteurs la jugent sans effet sur les symptômes pulmonai-

res et pensent en outre que ses indications sont limitées par la survenue de l'insuffisance rénale (MORIN (54), SOERGEL (72), RANDALL (6I), GHOSE (30)).

- Cependant FAIRLEY (26), HEPTINSTALL (34), RUSBY (64), LEHMAN (46), HEALE (33), BEIRNE (6), KRAUSS (4I), AZEN (3), ont tous noté une amélioration clinique avec arrêt des hémoptysies et clarification pulmonaire radiologique, après administration de corticoïde, mais le plus souvent sans rémission durable du fait de la reprise des hémoptysies ou de l'aggravation de l'insuffisance rénale.

- Toutefois 5 de ces malades ont bénéficié d'une rémission prolongée, trois étaient encore en vie lors de la publication. HEALE (33) observe dans le cas I une rémission de plus de 4 ans. SLONIN (7I), dans le cas 4 note une évolution prolongée durant 3 ans 8 mois et mort par insuffisance rénale, et dans le cas 5 une rémission de plus de 2 ans I/2; RUSBY (64) avait obtenu une rémission de plus de 3 ans et AZEN (3) une rémission de plus de 2 ans du fait d'une <u>corticothérapie précoce, énergique</u> (le traitement d'attaque varie de 50 à 80 mg/J. de Prednisone), et <u>prolongée</u> durant plusieurs mois (de 9 à 24 mois).
  Certaines de ces rémissions ont été vérifiées par des biopsies rénales successives qui montrent la stabilisation et même la régression des lésions glomérulaires (AZEN (3), HEALE cas I (33)).
  CROSNIER (I9) observe également une amélioration certaine de l'insuffisance rénale (Cas 3), mais il pense que les corticoïdes ont été responsables, d'autre part chez ce malade, des hémorragies digestives terminales.

- BENOIT (5) ne constate aucun résultat clinique chez les 4 malades qu'il a traités personnellement par les corticoïdes, mais sur 25 cas traités relevés dans la lit-

térature, il semble que l'évolution ait été prolongée de I5 à 24 semaines, lors d'une corticothérapie.

- Les résultats statistiques de PROSKEY (60) confirment cet effet bénéfique sur la durée de l'évolution, puisque la durée moyenne de l'évolution sous corticoïdes est de 55 semaines au lieu de 24 semaines en l'absence de cette thérapeutique.
  Aussi actuellement, les auteurs sont-ils d'avis de l'utiliser et ce, de façon précoce, dès que le diagnostic semble assuré, à des doses variant de 30 à 80 mg/J. en traitement d'attaque.

2) - Les Immuno-Dépresseurs :

La conception immunologique de la maladie a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques, puisque les agents anti-métaboliques ont été utilisés avec succès dans certaines affections immunes.

Nous avons relevé dans la littérature II observations où les malades ont été traités par les immuno-dépresseurs, 9 fois par l'Azathioprine, I fois par le Chlorambucil, I fois par la 6 Mercaptopurine (DUNCAN (23), HOLMAN (36), RATTS (62), SLONIN (7I), HEALE (33), DEL RIO (22), Observation personnelle).

Sur les II malades ainsi traités, 4 ont présenté une rémission d'une durée moyenne supérieure à 20 mois, sans accidents dus à la toxicité de ces médicaments (SLONIN cas 6 et 7 (7I)), (DEL RIO cas I et 2 (22)), et trois de ces rémissions ont été vérifiées par biopsies rénales, lesquelles ont révélé à deux reprises une regression des lésions rénales (DEL RIO cas I et 2 (22)). Chez 3 malades, les auteurs n'ont noté aucun résultat clinique et ont même pu constater des effets toxiques; DUNCAN (23) a observé deux fois (cas 4 et 6) un ictère grave avec cholostase, et HOLMAN (36) a observé une leucopénie

Enfin les 4 malades restants, ont présenté une certaine amélioration passagère, mais le traitement a dû être interrompu du fait de sa toxicité hématologique (leucopénie à 3 reprises) et hépatique (ictère : I cas). Ceci a été le cas dans notre observation personnelle où nous avons noté une leucopénie majeure à 800 globules blancs/mm^3.

Ces observations sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir être interprétées définitivement, d'autant plus que la thérapeutique immuno-suppressive était souvent associée à une corticothérapie (6 cas sur II et 3 rémissions sur 4). En outre, nous avons déjà noté qu'il existait des cas de rémission spontanée assez rares, et des cas d'amélioration passagère beaucoup plus fréquents.

3) - Néphrectomie bilatérale et Transplantation rénale :

Une telle thérapeutique agressive a déjà été tentée à 4 reprises à notre connaissance, comme dernier recours pour sauver des malades, et les résultats ont été spectaculaires (CLEVELAND (I7), MADDOCK (52), SHIRES (68)).

CLEVELAND (I7) en I964 réussissait déjà une transplantation d'origine cadavérique, chez un malade atteint d'un Syndrome de GOODPASTURE, et obtenait une survie de I6 mois.

MADDOCK (52) réalise en I966 la même intervention, en dernier recours, chez un jeune homme âgé de 22 ans (cas 2) atteint d'un Syndrome de GOODPASTURE aigü, après avoir essayé en vain les thérapeutiques symptomatiques qui s'imposaient et l'hémodialyse. Il constate l'arrêt immédiat des hémoptysies après la bi-néphrectomie et une clarification pulmonaire complète en 5 semaines.

Une transplantation rénale est alors réalisée 6 semaines après la première intervention, à partir du rein de la soeur, sous le couvert d'une thérapeutique corticoïde et immuno-suppressive, qui sera poursuivie durant neuf mois.

Le bilan pulmonaire et rénal pratiqué neuf mois après cette double intervention est satisfaisant.

SHIRES (68) obtient de façon tout à fait comparable une amélioration spectaculaire de la symptomatologie pulmonaire après la bi-néphrectomie. Dans ses deux cas, une jeune femme de 2I ans et un homme de 36 ans, il observe dans les 48 heures un arrêt complet des hémoptysies incessantes et abondantes, et progressivement une normalisation des fonctions pulmonaires, et une clarification radiologique des poumons.

La transplantation rénale d'origine cadavérique est réalisée sans aucune association thérapeutique, et le fonctionnement rénal reprend au bout de 9 jours dans le cas I, immédiatement dans le cas 2. Ce dernier malade présente 2 légers phénomènes de rejet, sans gravité. Les bilans pulmonaires et rénaux pratiqués un an après l'intervention sont normaux.

Ces résultats avec amélioration précoce et durable de la symptomatologie pulmonaire, après la bi-néphrectomie, mettent en évidence "le rôle primordial du rein sur l'évolution des manifestations pulmonaires dans le Syndrome de GOODPASTURE". Ils suggèrent qu'il existe "un processus immunologique, dirigé contre les tissus rénaux altérés, qui donne naissance à des anticorps capables de réagir de façon croisée avec les antigènes du tissu pulmonaire du même individu". SHIRES (68).

Ces résultats, non modifiés par la transplantation rénale, sont d'autant plus étonnants que nous avons vu avec LERNER (47), l'existence d'anticorps antimembrane basale glomérulaire, circulants. Leur taux augmentait après la bi-néphrectomie chez le singe, et diminuait à nouveau lors de la transplantation. Ils étaient expérimentalement retrouvés sur les glomérules du greffon où ils reproduisaient la maladie (LERNER (47)). PETROVER (58) insiste sur les conséquences de ces expériences, en pathologie humaine :

"Ces expériences pourraient avoir des incidences ca-
"pitales en matière de transplantation. La démonstra-
"tion d'anticorps antimembrane basale glomérulaire, cir-
"culants, devrait faire surseoir à toute greffe jusqu'à
"leur disparition complète, peut être favorisée par un
"traitement immuno-suppresseur".

On pourrait cependant expliquer la diminution de la symptomatologie pulmonaire, même après transplantation rénale , soit du fait de l'emploi des immuno-suppresseurs dans le but de prévenir un rejet, soit du fait de la réduction du potentiel de partage antigénique entre le tissu pulmonaire receveur et le tissu rénal donneur, ce qui diminuerait les chances pour l'apparition des réactions croisées (SHIRES (68)).

-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons observé un cas de Syndrome de GOODPASTURE chez un homme de 43 ans qui présentait une néphropathie glomérulaire sévère, une anémie et rapidement des hémoptysies récidivantes.

L'évolution a été fatale en 7 mois, malgré une thérapeutique par les immuno-suppresseurs.

L'examen anatomo-pathologique a confirmé le diagnostic clinique.

A propos de cette observation personnelle, nous avons entrepris une étude du Syndrome de GOODPASTURE, à travers les nombreuses publications qui concernent cette maladie.

Cette étude met en relief <u>les traits cliniques essentiels</u> représentés par les hémoptysies récidivantes, l'insuffisance rénale rapidement progressive, l'anémie sévère qui témoigne de l'hémorragie intra-alvéolaire.

Les examens para-cliniques révélateurs sont des infiltrats radiologiques labiles, la présence de sidérophages dans les crachats, l'hématurie microscopique, la protéïnurie, l'élévation progressive de l'azotémie.

L'évolution est encore le plus souvent fatale, soit par insuffisance rénale terminale, soit par défaillance respiratoire.

L'association des lésions de glomérulite segmentaire, focale ou diffuse, et d'une hémosidérose pulmonaire, confirme le diagnostic de Syndrome de GOODPASTURE.

Nous avons particulièrement insisté sur les études immunologiques qui éclairent peu à peu la pathogénie et permettent de concevoir une thérapeutique efficace, soit par de nouveaux immuno-suppresseurs, soit par bi-néphrectomie suivie de transplantation rénale.

-:-:-:-:-:-

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

De I955 à I967, cette bibliographie ne comporte que les ouvrages lus et cités.

Pour un complément de bibliographie, on peut se rapporter aux publications suivantes :

I° - BENOIT F.L., RULON D.B., THEIL G.B., DOOLAN P.D. WATTEN R.H.
Goodpasture's syndrome. A clinicopathologic entity
Amer. J.Med. I964 - 37 - 424 - 444.

2° - PROSKEY A.J., LEE WEATHERBEE M.D., RONALD E.
Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the litterature
Ann Arbor. Michigan - I970 - 48 - I62 - I73.

3° - TUCHAIS M.
Hémosidérose Pulmonaire avec Néphropathie - Syndrome de Goodpasture, à propos d'une observation comportant une étude immunologique.
Thèse - Angers - I969.

Par contre, la bibliographie des années I968 et I969 est plus détaillée principalement en ce qui concerne les publications de langue anglaise et de langue française.

I - ALOUSI M.A., POST R.S., HEYMANN W.
Experimental Auto immure Nephrosis in Rats
Morphogenesis of the Glomerular Lesion - Immunohistochemical and Electron Microscopy Studies
Amer. J. Path. - I969 - 54 - 47 - 7I.

2 - ANTOINE B., NEVEU T., BERGER J.
Applications de l'immunofluorescence en Néphrologie
Quelques problèmes de Méthodologie.
Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker PARIS - I967 - Volume I - I34 - I59.

3 - AZEN E.A., CLATANOFF D.J
Prolonged Survival in Goodpasture's Syndrome
Arch. Intern. Med (Chicago) - I964 - II4 - 453 - 460.

4 - BATTESTI J.P.
Syndrome de Goodpasture
Le Poumon et le Coeur - I964 - 6 - 43I - 437.

5 - BENOIT F.L., RULON D B., THEIL G.B., DOOLAN P.D., WATTEN R.H.
Goodpasture's Syndrome. A Clinicopathologic Entity
Amer. J. Med. - I964 - 37 - 424 - 444.

6 - BEIRNE G.J., OCTAVIANO G N., KOPP W.L., BURNS R.O.
Immunohistology of the Lung in Goodpasture's Syndrome
Ann. Int. Med. (Philadelphie) - I968 - 69 - I207 - I2I2.

7 - BERGER
Traité d'Anatomie Pathologique par Jacques DELARUE.

8 - BLOOM V.R., WAYNE D.J., WRONG O.M.
Lung Purpura and Nephritis (Goodpasture's syndrome) Complicated by the Nephrotic Syndrome
Ann. Int. Med. - I965 - 63 - 752 - 759.

9 - BLOOM G.P.
Renal Role in Goodpasture's Syndrome
New Engl. J. Med. - I969 - 280 - I302 - I303.

IO - BOTTING A.J., ARNOLD L.B., DIVERTIE M.B.
The Pulmonary Lésion in a Patient vith Goodpasture's Syndrome As Studied with the Electron Microscope
Amer. J. Clin. Path. - I964 - 42 - 387 - 394.

II - BOUTIN C., MURISASCO A., UNAL D., CHARPIN J.
A propos de deux observations de Poumon Urémique
Marseille Médical - I966 - II - 870 - 873.

I2 - BROCARD H., GALLOUEDEC CH., GRAND A.
Syndrome Pneumo-Rénal de Goodpasture
Bull. Soc. Med. Hop. Paris - I964 - II5 - 365 - 379.

I3 - CANFIELD C.J., DAVIS T.E., HERMAN R.H.
Hemorrhagic Pulmonary Renal Syndrome. Report of three cases
New Engl. J. Med. - I963 - 268 - 230 - 234.

I4 - CAULET T., BARRE Y., LESUEUR G.
Hémosidérose pulmonaire idiopathique avec glomérulonéphrite
Syndrome de Goodpasture.
Arch. Anat. Path. - I964 - I2 - I88 -I93.

I5 - CEELEN W., HENKE E., LUBARSH O.
Die Kreislaufstoerungen der Lungen, in HENKE-LUBARSCH Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie
Vol III/3 - J. Springer Ed. Berlin - I93I P.20.

I6 - CHIKAMITSU H S

Experimentelle Studien über immunocytotoxische glomerulonephritis I Serologische Untersuchungsergebnisse des pneumotoxischen Entenimmun Serums

Folia Endocrinol. Japonica - 1940 - I6 - 85 - 88.

I7 - CLEVELAND R.J., LEE H.M., PROUT G.R., HUME D.M.

Preversation of the Cadaver Kidney for Renal Homotransplantation in Man.

Surg. Gynec. Obst. - 1964 - II9 - 99I - 996.

I8 - COONS A.H., KAPLAN M.H.

Localization of antigen in tissus

II : Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody.

J. Exp. Med. - 1950 - 9I - I - I3.

I9 - CROSNIER J., JOSSO F

Syndrome de Glomérulite Segmentaire nécrotique avec Pneumopathie hémoptoïque

Actualités Nephrologiques de l'Hôpital Necker - 1963 - Vol. I - 235 - 249.

I9 bis - CROSNIER J., MERY J.P., de MONTERA M., SALTZMAN S., RUEFF B

Sur un syndrome associant une glomérulite segmentaire nécrotique et une pneumopathie hémoptoïque avec alvéolite hémorragique.

J. Urol. Paris - 1962 - 68 - 569 - 58I.

20 - CRUIKSHANK J.G., PARKER R.A

Pulmonary Haemosiderosis with Severe Renal Lesions Goodpasture s Syndrome.

Thorax - 196I - I6 - 22 - 29.

21 - DAVIDSON M.B., CUTLER R.E., SCHULDBERG I.I.
Goodpasture's Syndrome in a 78 years old Woman
Arch. Intern. Med. (Chicago) - 1966 - 117 - 652 -657.

22 - DEL RIO G., ELIZALDE C.
Síndrome De Goodpasture. Tratamiento En Dos Nuevos Casos. Remission
Revista Clínica Española - 1969 - 114 - 117 - 124.

23 - DUNCAN D.A., DRUMMOND K.N., MICHAEL A.F., VERNIER R.L.
Pulmonary Hemorrhage anc glomerulonephritis
Report of Six Cases and Study of the Renal Lesion by the Fluorescent Antibody Technique and Electron Microscopy.
Ann. Intern. Med. - 1965 - 62 - 920 - 938.

24 - DUPONT A., GOSSELIN B.
Les Hémosidéroses Pulmonaires.
Arch. Ana. Path. - 1969 - 17/1 - A.9 - A.27.

25 - EISEN H.N., SHERMAN B., PRESSMAN D.
The zone of localization of antibodies
IX : The properties of anti-rat lung serum
J. Immunol. - 1950 - 65 - 543 - 558.

26 - FAIRLEY K.F., KINCAID-SMITH P.
Goodpasture's Syndrome
Brit. Med. J. - 1961 - 2 - 1646.

27 - FREY-PERNURER
Syndrome de Goodpasture - Evolution sous hémodialyse itérative.
Société de Med. de Strasbourg.
Strasbourg Médical - 1969.

28 - FREOUR P., BLANQUET P., LEGER H.
Etude Hématologique et radio-isotopique d'une hémosidérose primitive
J. Fr. Med. Chir. Thor. - 1968 - 22 - 213 - 226.

29 - FRIES D., BRUNA-BLANC N., BANSSILLON, ZECH P.
Traitement des glomérulonéphrites primitives prolifératives par l'Azéthioprine
J. Urol. Néphrol. Paris - 1968 - 74 - 1012 - 1021.

30 - GHOSE R.R.
Goodpasture s syndrome
Brit. Med. J. - 1962 - I - 262 - 263.

31 - GOODPASTURE E.W.
The Significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza
Amer. J Med Sci - 1919 - 158 - 863 - 870.

32 - HAGEDORN J.E.
Immunopathologic Studies of an Experimental model ressembling Goodpasture's syndrome
Amer. J. Path. - 1969 - 57 - 17 - 30.

33 - HEALE W.F., MATTHIESSON A.M., NIALL J.F.
Lung Haemorrhage and Nephritis (Goodpasture's Syndrome)
Med. J. Australia - 1969 - 16 - 355 - 357.

34 - HEPTINSTALL R.H., SALMON M.V.
Pulmonary Haemorrhage with Extensive Glomerular Discase of the Kidney
J. Clin. Path. - 1959 - 12 - 272 - 279.

35 - HILT G.
Goodpasture-Syndrom Bericht über einen Fall
Med. Welt - 1968 - 21 - 1337 - 1341

36 - HOLMAN R.E., HUTT M.P., BRITTAIN R.S., HAMMOND W.S.
Goodpasture's Syndrome - Treatment Failure with Azathioprine.
J.A.M.A. - 1966 - 196 - 31 - 32.

37 - KIMMELSTIEL P., KIM J.A., BERES J.
Studies on renal biopsy specimens with the aid of the electron microscope. II Glomerulonephritis and Glomerulonephrosis
Amer. J. Clin. Path. - 1962 - 38 - 280 - 296.

38 - KLAV S.G., DROMMER W.
Goodpasture Syndrom und Benzineinwirkung
Arch. Toxicol. - 1970 - 26 - 40 - 55.

39 - KOFFLER D., SANDSON J., KUNKEL H.G.
Elution Studies on Tissues from Patients with Goodpasture's Syndrome and other Forms of Subacute Glomerulonephritis
J. Clin. Invest.
Ann. Med. Amer. Soc. Clin. Invest. - 1968 - 47 - 55a.

40 - KOFFLER D., SANDSON J., CARR R., KUNKEL H.G.
Immunologic Studies Concerning the Pulmonary Lesions in Goodpasture's Syndrome.
Am. J. Path. - 1969 - 54 - 293 - 305.

41 - KRAUSS J., REDENBACHER M., STREICHER E.
Das Goodpasture-Syndrom. Ein Klinischer und Pathologisch-anatomischer Beitrag
Deutsche Med. Woch. - 1969 - 94 - 1820 - 1824.

42 - KROE D.J., PITCOCK J.A.
Goodpasture's Syndrome - Immunofluorescent Study of the Pulmonary and Renal Lesions
South. Med. J. - 1968 - 61 - 183 - 188.

51 - MAC GREGOR C.S., JOHNSON R.S., TURK K A.D.
Fatal Nephritis Complicating Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis in paing Adults
Thorax 1960 - 15 - 198 - 203.

52 - MADDOCK R.K., STEVENS L.E., REEMTSMA K., BLOOMER H.A.
Goodpasture's Syndrome - Cessation of Pulmonary Hemorrhage after Bilateral Nephrectomy
Ann. Int. Med. - 1967 - 67 - 1258 - 1264.

53 - MARKOWITZ A.S., BATTIFORA H.A., SCHWARTZ F., ASERON C.
Immunilogical aspects of Goodpasture's Syndrome.
Clin. Exp. Immunol. - 1968 - 3 - 585 - 591.

54 - MORIN M., GRAVELEAU J., LECLERCQ A., LESCURE J.
Syndrome de Goodpasture
Prsse Med. - 1965 - 73 - 169 - 173.

55 - DE OLIVEIRA H.L., LAUS-FILHO J.A
Pulmonary Lesions Produced by Nephrotoxic Anti-Placenta Serum
Int. Arch Allerg. - 1962 - 20 - 298 - 305.

56 - PARKIN T.W., RUSTED I.E., BURCHELL H.B., EDWARDS J.E.
Hemorrhagic and interstitial pneumonitis with Nephritis.
Amer. J. Med. - 1955 - 18 - 220 -236

57 - PASTERNAK A., LINDER E., KUHLBACK B.
Glomerulo Nephritis with initial pulmonary hemorrhage.
Acta. Med. Scand. - 1965 - 177 - 601 - 605.

58 - PETROVER M.
Données actuelles sur la physiopathologie des Nephropathies Glomérulaires.
Revue Prat. - 1968 - 18 - 14 - 22.

59 - PILLOT J., GISLER R
La Spécificité des Réactions d'Immunofluorescence
I : contrôle des différents facteurs influençant la spécificité des conjugués fluorescents destinés à l'étude des systèmes cellulaires.
Ann. Inst. Past. - 1968 - 115 - 416 - 434

60 - PROSKEY A.J., LEE WEATHERBEE M D., RONALD F.
Goodpasture's Syndrome. A report of five cases and review of the Littérature.
Ann. Arbor. Michigan - 1970 - 48 - 162 - 173.

61 - RANDALL R.E., GLAZIER J.S., LIGGETTM.
Nephritis with Lung Hemorrhage
Lancet 1963, I - 7279 - 499.

62 - RATTS T.E., DUVALL P., PIERCE A.K., HULL A.R., SCHENKER S., ZIFF M., FALLIS B.D., SCHULTZ J.M
Clinicopathologic Conference
Texas Med. - 1969 - 65 - 70 - 77.

63 - ROSIVAL V., TOMJK F., PRONAY K.
Die Herdnephritis bei idiopotischer Jungenhaemosiderose
Zeitschrifft für die ges. inn. Med 1969 - 24/2 - 49 - 54.

64 - RUSBY N.L., WILSON C.
Lung Purpura with Nephritis
Ann. Rev. Med. - 1965 - 16 - 301 - 308

65 - SALTZMAN P.W., WEST M., CHOMET B.
Pulmonary hemosiderosis and glomerulonephritis
Ann. Int. Med. - 1962 - 56 - 409 - 421.

66 - SCHEER R.L., GROSSMAN M.A.
Immune Aspects of the Glomerulonephritis
Ann. Int. Med. - 1964 - 60 - 1009 - 1021.

67 - SCHMIDT A.T., STERNBERG E.
Goodpasture's Syndrome in the Elderly - Report of a case.
J. of Indiana State Med. Ass. - 1969 - 62 - 796 - 798.

68 - SHIRES D.L., PFAFF W.W., DEQUESADA A., MILLER G.H., CADE J.R.
Pulmonary hemorrhage and Glomerulonephritis - Treatment of two cases by bilateral Nephrectomy and Renal Transplantation.
Arch. Surg. Chicago - 1968 - 97 - 699 - 703

69 - SKELLY R.J.
Pulmonary hemorrhage with Glomerular Nephritis
J. Irish. Med. Ass. - 1961 - 48 - 137 - 140.

70 - SLAMA R., HABIB R.
La Néphropathie du Purpura Rhumatoïde
Actualités Néphrologiques de Hôpital Necker - 1962 - 1er Vol. - 183 - 200.

71 - SLONIN L.
Goodpasture's Syndrome and its Radiological Features
Austr. Radiol. - 1969 - 13 - 164 - 172.

72 - SOERGEL K.H., SOMMERS S.C.
Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis and Related Syndromes
Amer. J. Med. - 1962 - 32 - 499 - 511

73 - STANTON M.C., TANGE J.D.
Goodpasture s Syndrome - Pulmonary hemorrhag
sociated with glomerulo nephritis
Austr. Ann. Med. - 1958 - 7 - 132 - 14

74 - STEBLAY R.W.
Glomerulo Nephritis induced in sheep by
of glomerular basement membr
complete adjuvant.
J. Exp. Med. - 1962 - 116 - 253 - 2

74 - STEBLAY R.W.
bis
Auto-immune glomerulonephritis induced
by injections of human and Freud's adjuva
Science 1968 - 160 - 204 - 206.

75 - STEIGER R.P.
Das Goodpasture-Syndrom
Deutsch. Med. Wochs - 1967 - 92 - 312 - 318

76 - STURGILL B.C., WESTERVELT F.B.
Immunofluorescence Studies in a case of Goodpas
Syndrome.
J.A.M.A. - 1965 - 194 - 914 - 916

77 - TAMANOI I., YAGI Y., HIRAMOTO R., PRESSMAN D
Lung Localizing Antibodies in Anti-lung and An
Kidney Serum
Proc. Soc. Exp. Biol. (New-York) - 1961 - 106
661 - 663.

78 - TUCHAIS E., TUCHAIS M., PILLOT J., SIMART C., OURY M
Le Syndrome de Goodpasture - Revue gené
d'une nouvelle observation étudiée en imm
rescence.
Sem. Hosp. Paris - 1969 - 52 - 3351 - 3361

79 - TUCHAIS M.
Hémosidérose pulmonaire avec Néphropathie - Syndrome de Goodpasture, à propos d'une observation comportant une étude immunologique.
Thèse Angers - I969.

80 - VERNIER R.L., FARQUHAR M.G., BRUNSON J., GOOD R.
Chronic Renal Disease in Children.
A.M.A.J. Dis Child - I958 - 96 - 306.

8I - WALKER J.M., JOEKES A.M.
Survival after hemoptysis and Nephritis
Lancet I963 - 2 - II99 - I20I.

82 - WARENBOURG H., DUPONT A., WASSEUR Ph., BERTRAND M.
Le Syndrome de Goodpasture.
Lille Médical - I968 - I3/5 - 607 - 6I6.

83 - WEISS E.B., ERNEST D.L., GREALLY J.F.
Goodpasture's Syndrome - Case report with emphasis on pulmonary physiology.
Amer. Rev. Resp. Dis. - I968 - 97 - 444 - 450.

84 - ZOLLINGER H.U., HEGGLIN R
Die idiopatische lungen hëmosiderose als pulmonale Form der Purpura Schoenlein Henoch.
Schweiz. Med. Woch. - I958 - 88 - 439.

-:-:-:-:-:-

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
de CAEN :